Aus der Kinderklinik C der Universität Düsseldorf

Direktor: Prof. Dr. med. H.-J. Bremer

Lactat-, Pyruvat-, 3-Hydroxybutyrat- und Acetacetat-Konzentrationen im Blut bei Kindern

DISSERTATION

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

Der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf

vorgelegt von

ULRICH BÖCKMANN

1981

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41536528_0025

Aus der Kinderklinik C der Universität Düsseldorf

Direktor: Prof. Dr. med. H.-J. Bremer

Lactat-, Pyruvat-, 3-Hydroxybutyrat- und Acetacetat-Konzentrationen im Blut bei Kindern

DISSERTATION

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

Der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf

vorgelegt von

ULRICH BÖCKMANN

1981

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf

Der Dekan
der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf

gez.: Prof. Dr. Straßburg

Referent

gez.: Prof. Dr. Bremer

Korreferent

gez.: Prof. Dr. Zimmermann

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Druck: aku-Fotodruck, Gleueler Str. 217,
5000 Köln 41, Tel. 43 72 57

Lactat-, Pyruvat-, 3-Hydroxybutyrat- und Acetacetat-Konzentrationen im Blut bei Kindern

G l i e d e r u n g

I. Einleitung

II. Physiologische und pathophysiologische Aspekte der Stoffwechselwege von Lactat, Pyruvat, 3-Hydroxybutyrat und Acetacetat

II. 1. Lactat und Pyruvat

1.1 Synthese von Lactat und Pyruvat und ihre Regulation

1.2 Einteilung von Störungen im Lactat-, Pyruvat-Stoffwechsel

1.3 Vermehrte Lactat- und Pyruvat-Bildung aus klinischer Sicht

II. 2. 3-Hydroxybutyrat und Acetacetat

2.1 Synthese von 3-Hydroxybutyrat und Acetacetat und ihre Regulation

2.2 Vermehrte Ketonkörperbildung aus klinischer Sicht

III. Materialien und Methode

III.1. Bestimmungsmethode für Lactat, Pyruvat, 3-Hydroxybutyrat und Acetacetat

1.1 Messung der Lactat-Konzentration

1.2 Messung der Pyruvat-Konzentration

1.3 Messung der 3-Hydroxybutyrat-Konzentration

1.4 Messung der Acetacetat-Konzentration

III.2. Versuche zur Meßmethode

2.1 Konzentrationsmessungen in Standardlösungen

2.2 Untersuchung der Stabilität der Säuren in Lösung

III.3. Probanden

IV. Ergebnisse

IV. 1. Versuche zur Meßmethode

1.1 Konzentrationsmessungen in Standardlösungen

1.2 Untersuchung der Stabilität der Substanzen in Lösung

IV. 2. Die Lactat-, Pyruvat-, 3-Hydroxybutyrat- und Acetacetat-Konzentrationen im Probandenblut

IV. 2.1 Häufigkeitsverteilung der Meßergebnisse

2.2 Statistische Berechnung der Ergebnisse

2.3 Lactat-, Pyruvat-, 3-Hydroxybutyrat- und Acetacetat-Werte des Kinder-Normalkollektivs

2.4 Lactat-, Pyruvat-, 3-Hydroxybutyrat- und Acetacetat-Werte bei Kindern mit Herzfehlern

2.5 Lactat-, Pyruvat-, 3-Hydroxybutyrat- und Acetacetat-Konzentrationen bei gut und schlecht eingestellten Patienten mit PKU

2.6 Lactat-, Pyruvat-, 3-Hydroxybutyrat- und Acetacetat-Konzentrationen bei Patienten mit akuten und chronischen Krankheiten

2.7 Berechnung der L/P- bzw. B/A-Quotienten

V. Diskussion

V. 1. Ergebnisse bei der Gruppe I (Erwachsene)

V. 2. Ergebnisse bei der Gruppe II (Kinder-Normalkollektiv)

V. 3. Ergebnisse bei der Gruppe III (Kinder mit Herzfehlern)

V. 4. Ergebnisse bei der Gruppe IV (Kinder mit Stoffwechselveränderungen)

V. 5. Ergebnisse bei Kindern mit PKU

VI. Anhang, Tabellen und Abbildungen

VII. Literatur

I. Einleitung

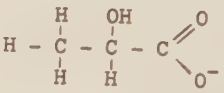
Lactat, Pyruvat sowie die Ketonkörper 3-Hydroxybutyrat (ß-Hydroxybutyrat, OH-Butyrat) und Acetacetat sind quantitativ wesentliche Intermediärprodukte im Stoffwechsel des Körpers. Bei vielen Krankheiten sind ihre Konzentrationen im Blut verändert (1, 2, 3, 4 u. 7). Wesentliche sekundäre Veränderungen dieser Metaboliten werden z. B. bei Herzkrankheiten, Schock, Hunger und Diabetes mellitus gesehen. Daneben wurden in den letzten Jahren hereditäre Krankheiten bekannt, bei denen abnorm hohe Konzentrationen von Lactat und Pyruvat und/oder von 3-Hydroxybutyrat und Acetacetat zu den einzigen biochemischen Veränderungen gehören. Eine sichere Diagnose dieser Krankheiten setzt voraus, daß sowohl die Normalbereiche dieser Metaboliten im Blut gesunder Kinder bekannt sind, als auch die Veränderung, die sekundär durch andere Krankheiten induziert werden.

Die vorliegende Arbeit soll dazu beitragen, diese Informationen zu erlangen, indem sie die Konzentrationen dieser Substanzen im Blut von gesunden Kindern, 0,3 bis 14 Jahre alt, vermittelt. Außerdem wurden diese Substanzen bei Kindern mit angeborenen Herzfehlern bestimmt. Hinzu kommen Daten über diese Werte bei akut kranken Kindern. Es wurde weiterhin geprüft, ob die diätetische Behandlung der Phenylketonurie die Konzentrationen der Ketonkörper im Blut beeinflußt.

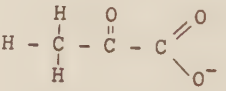
II. Physiologische und pathophysiologische Aspekte der Stoffwechselwege von Lactat, Pyruvat, 3-Hydroxybutyrat und Acetacetat

1. Lactat und Pyruvat

Lactat:



Pyruvat:



1.1 Synthese von Lactat und Pyruvat und ihre Regulation

Lactat und Pyruvat werden unter anderem durch glykolytischen Abbau von Monosacchariden gebildet. Aus Phosphoenolpyruvat entsteht durch die Pyruvat-Kinase Pyruvat unter gleichzeitiger Bildung eines Moleküls ATP. Pyruvat wird entweder für die Gluconeogenese verwendet, indem durch Anlagerung eines CO_2-Restes über die Pyruvat-Carboxylase Oxalacetat entsteht oder es wird durch den Pyruvat-Dehydrogenase-Komplex zum Acetyl-CoA oxidiert. Acetyl-CoA geht dann in den Citratzyklus ein. Voraussetzung für den kontinuierlichen Ablauf dieser Prozesse ist die Oxidation des $NADH_2$ im Verlauf der Atmungskette. Entsteht als Folge einer anaeroben Stoffwechsellage ein Überschuß an $NADH_2$, so wird Pyruvat zu Lactat reduziert.

Die Umwandlung von Pyruvat zu Lactat findet im Cytoplasma statt. Der $\frac{\text{Lactat}}{\text{Pyruvat}}$ -Quotient gilt als Indikator des cytoplasmatischen Redoxpotentials entsprechend folgender Gleichung:

$$\frac{(\text{Lactat})}{(\text{Pyruvat})} = K \cdot \frac{(\text{NADH})}{(\text{NAD}^+)} \cdot H^+$$

Da durch Transaminierung Pyruvat auch aus Alanin entstehen kann, gibt es in ähnlicher Form einen $\frac{\text{Alanin}}{\text{Pyruvat}}$-Quotienten, der jedoch das Redoxpotential der Glutamathydrogenase und damit das mitochondriale Potential widerspiegelt. Alanin- und Pyruvatkonzentration korrelieren signifikant miteinander (9).

Die hauptsächlichen Stoffwechselwege von Lactat und Pyruvat sind in Abb. 1 dargestellt.

Die Regulation der oben beschriebenen Mechanismen erfolgt zu einem großen Teil durch Hormone, wobei vor allem Katecholamine, Glukagon, Insulin und Glucocorticoide wesentlich sind (10).

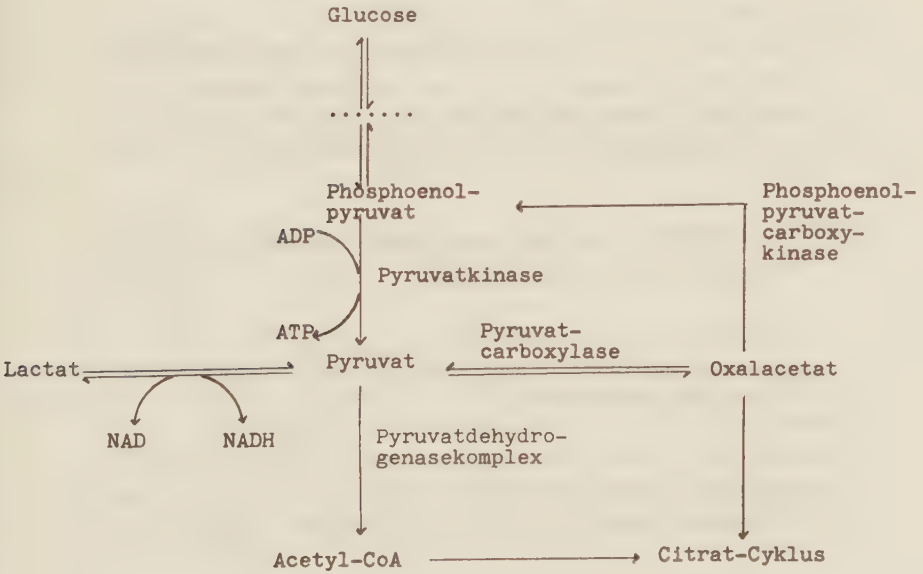


Abb. 1

So wird z. B. vermutet, daß Insulin und Adrenalin jeweils in gegensätzlicher Weise die Pyruvat-Dehydrogenase kontrollieren (11). Eine große Rolle für die Pyruvat- und Lactatkonzentrationen im Blut spielt aber sicherlich auch die Gluconeogenese.

Da nämlich Lactat und Pyruvat als Ausgangssubstanzen der Gluconeogenese fungieren, ist es verständlich, daß ein Nichtfunktionieren dieses komplexen Stoffwechselweges eine Erhöhung der Lactat- bzw. Pyruvatkonzentration im Blut zur Folge hat.

Huebner u. Mitarbeiter (12) konnten außerdem zeigen, daß auch Schilddrüsenhormone einen Einfluß auf die Lactat- bzw. Pyruvat-Bildung haben. So war bei Patienten mit Hyperthyreose die Konzentration des Pyruvat im Vergleich zu euthyreoten Patienten signifikant erhöht, bei hypothyreoten jedoch erniedrigt.

1.2 Einteilung von Störungen im Lactat-, Pyruvat-Stoffwechsel

Stoffwechselstörungen, die eine übermäßige Produktion von Lactat und Pyruvat zur Folge haben, lassen sich auf verschiedene Weisen einteilen. 1963 unterschied Huckabee (13)

a) Änderungen des Blutlactatspiegels in Abhängigkeit von der Pyruvatkonzentration und

b) Änderungen des Lactatspiegels als Folge von unterschiedlichen Oxidationsgraden des NAD bei unveränderter Pyruvatkonzentration.

Gleichzeitig macht er einen Unterschied zwischen Hyperlactatämie und Lactatacidose, wobei letztere durch einen überwiegenden Anstieg des "excess lactate" definiert ist.

Dieser ergibt sich durch einen unverhältnismäßig hohen Anstieg des $\frac{\text{Lactat}}{\text{Pyruvat}}$ -Quotienten und ist durch folgende Gleichung charakterisiert:

$$\text{excess lactate} = (L_n - L_o) - (P_n - P_o) \cdot (L_o/P_o),$$

wobei L_n und P_n die jeweils ermittelten Konzentrationen im Patientenblut und L_o bzw. P_o Normalwerte dieser Konzentrationen sind. Der Anstieg des "excess lactate" gilt als prognostisch besonders ungünstig.

Von anderen Autoren wurden später ähnliche Einteilungen gemacht; zusätzlich definierte Oliva (14) die Lactatacidose als eine Blutlactatkonzentration von mehr als 2,0 mMol/l zusammen mit einem arteriellen pH unter 7,37 bei Ausschluß anderer Acidoseursachen. Ebenso beschreibt Cohen (8) Lactatacidosen

a) als sekundäre Reaktion auf Gewebshypoxie, Kreislaufstörungen bzw. Schock und

b) als Folge metabolischer Störungen, z. B. nach Medikamenteneinnahme, diabetischer Ketoacidose, Lebererkrankungen, akuten Infektionen.

Eine zusätzliche Einteilung von Lactatacidosen, speziell für das Kindesalter, nimmt Gautier (15) 1970 vor und zwar:

1) Angeborene, chronische Lactatacidose;
hierbei steigen die Pyruvat- und Lactat-Produktion und der $\frac{\text{Lactat}}{\text{Pyruvat}}$ -Quotient an, wobei die Metabolisierungsrate der Substanzen verlangsamt ist. Es war 1970 noch nicht klar, daß die angeborene, chronische Lactatacidose keine einheitliche Krankheit ist, sondern durch mehrere, vermutlich autosomal-rezessiv (2, 4, 7) vererbte Enzym-

defekte verursacht sein kann. Auf diese wird an anderer Stelle noch näher eingegangen.

2) Erworbene Lactatacidose;
es liegt eine metabolische Acidose vor, deren Ätiologie und Mechanismen heterogen sind.

3) Lactatacidose durch angesäuerte Milch;
da nur die L(+)Form der Milchsäure metabolisiert werden kann, führt eine Verwendung der Racematform des Lactats für die Milchbereitung zu einer hohen Bicarbonatbelastung des kindlichen Stoffwechsels und damit zur Acidose.

4) Hypoxische Hyperlactatacidämie Neugeborener;
die Lactatacidose wird vor allem als Folge einer Asphyxie Neugeborener verstanden;
außerdem wird diskutiert, daß die Mutter unter der Geburt Lactat bildet und ein Austausch von Lactat und Pyruvat durch die Placenta stattfindet.

1.3 Vermehrte Lactat- und Pyruvat-Bildung aus klinischer Sicht

Als Ursachen einer vermehrten Lactat- und Pyruvat-Bildung kommen eine Vielzahl von Faktoren in Betracht.
Physiologischerweise findet man eine erhöhte Lactat- und Pyruvat-Konzentration nach Nahrungsaufnahme, körperlicher Anstrengung, Angst und Hyperventilation (16). Insbesondere letzteres gewinnt an Bedeutung durch die Beobachtung, daß extreme Hyperventilation zu schweren Stoffwechsel-entgleisungen führen kann, wie sie bei mehreren Patienten beobachtet wurde (17, 18). Abnorm hohe Lactatkonzentrationen findet man auch als Folge einer akuten Hypoxie (14, 19). Hierbei kann wegen des O_2-Mangels in der Atmungskette NADH nicht mehr zum NAD reduziert werden. Es kommt zur anaeroben Glykolyse, wobei zur Bereitstellung von NAD aus Pyruvat und

NADH Lactat und NAD gebildet werden. Eine längerdauernde Hypoxie, wie z. B. bei chronisch obstruktiven Pulmonalerkrankungen, ist nach Oliva (14) jedoch nie Ursache einer Lactatacidose. Weiterhin werden verschiedene Systemerkrankungen als Ursache genannt. Hierzu gehören die Leukämie und der dekompensierte Diabetes mellitus (8, 20).

Von Bedeutung sind die angeborenen Enzymdefekte mit konsekutiver Lactatacidose. Klinisch treten sie meist als Myopathien und Encephalomyelopathien in Erscheinung (21, 2, 6, 22), und häufig besteht auch gleichzeitig ein Anstieg der Alaninkonzentration (23, 24). Ursächlich fanden sich bei einigen Patienten Defekte im Pyruvat-Dehydrogenasekomplex (PDH) (5, 25, 26, 27, 64). Dieser ist ein aus 5 Enzymen bestehender Komplex; Pyruvatdecarboxylase, Dihydrolipoyl-Transacetylase und Dihydrolipoyl-Dehydrogenase (26). Der PDH-Komplex liegt in einer aktiven und inaktiven Form vor, wobei die Umwandlung von inaktiver zu aktiver Form wiederum von zwei Enzymen abhängig ist. Eine herabgesetzte PDH-Aktivität bewirkt unterschiedliche Krankheitsbilder, wobei es offensichtlich für die Symptomatik keine Rolle spielt, welches Enzym des Komplexes defekt ist. Hauptsächlich lassen sich zwei Verlaufsformen unterscheiden und zwar

1) eine partielle Störung
   (PDH-Aktivität auf 15 - 30 % der Norm reduziert);
   diese führt zu intermittierender zerebellarer Ataxie oder Choreoathetose, in schweren Fällen kombiniert mit verschieden stark ausgeprägten motorischen Störungen, mit Schwachsinn, Mikrocephalie und Minderwuchs. Eine Lactatacidose und Hyperpyruvatämie bestehen nur intermittierend, meist in Zusammenhang mit fieberhaften Erkrankungen. Die klinische Symptomatik wie auch die klinisch-chemischen Befunde werden immer erst jenseits der Säuglingszeit beobachtet.

2) Besteht nur noch eine PDH-Residualaktivität von 5 bis 10 % der Norm, so treten die neurologischen Symptome bereits während der ersten Lebenstage auf. Weiterhin findet man eine schwere permanente Lactatacidose. Alle bisher beschriebenen Fälle dieser Verlaufsform führten innerhalb der ersten 6 Monate zum Tod (27).

Neben dem PDH-Mangel wurden Enzymdefekte in der Gluconeogenese als Ursache von Hyperpyruvatämien wahrscheinlich gemacht (28, 29, 1, 65). Ein Pyruvatcarboxylase-Defekt wird z. B. mit der subakuten nekrotisierenden Encephalomyelopathie (Leigh) in Zusammenhang gebracht. Die klinischen Symptome dieses Enzymdefektes sind ausgesprochen vielfältig und uncharakteristisch und treten bereits im Säuglings- und Kleinkindalter auf. Am häufigsten finden sich respiratorische Störungen (Dyspnoe, Tachypnoe, Apnoe, Cheyne-Stoke-Anfälle), Muskelhypotonie, Ataxie und abgeschwächte Sehnenreflexe sowie psychomotorische Retardierung. Etwas seltenere Symptome sind generalisierte Krämpfe und Blindheit. Bei zumindest einigen Patienten finden sich deutliche Konzentrationserhöhungen von Lactat und Pyruvat. Die Differentialdiagnose zwischen PDH- und Pyruvatcarboxylase-Defekt kann meist erst nur durch eine Aktivitätsbestimmung der Enzyme gestellt werden (1, 21, 72, 73).

In der heterogenen Gruppe mitochondrial bedingter Myopathien finden sich Krankheiten, die mit Lactatacidose und Ketose einhergehen. Ihnen liegen wahrscheinlich Defekte der Atmungskette zugrunde. Das Manifestationsalter der Symptome differiert, ebenso der Schweregrad. Zu den Symptomen gehören eine frühe Ermüdung der Muskulatur bei Belastung; bei einigen Patienten kamen eine Poliodystrophie, zentrale Taubheit, Oedeme, Wachstumsstörungen, Cataract und Anämien hinzu (3, 6, 22, 28, 62).

Die Lactatacidose tritt typischerweise noch bei drei weiteren Enzymdefekten auf und zwar

1) bei der Glykogenose Typ I (von Gierke),

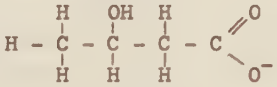
2) beim Fructose-1,6-diphosphatase-Mangel (76, 77),

3) beim Glykogensynthetase-Defekt.

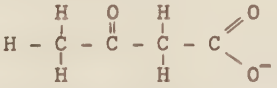
Bei der von Gierke'schen Erkrankung entsteht das Lactat überwiegend aus mit der Nahrung aufgenommener Fructose und Galactose. Die typischen Symptome dieses Leidens sind Hepatomegalie und hypoglykämische Zustände. Ähnliche Symptome treten auch beim Fructose-1,6-diphosphatase-Mangel und beim Glykogensynthetase-Defekt auf, mit Ausnahme der Glykogenspeicherung.

2. 3-Hydroxybutyrat und Acetacetat

3-Hydroxybutyrat:



Acetacetat:



2.1 Synthese von 3-Hydroxybutyrat und Acetacetat und ihre Regulation

3-Hydroxybutyrat und Acetacetat stellen die Ketonkörper dar. Die Synthese erfolgt intramitochondrial aus dem Acetoacetyl-CoA. Das Acetoacetyl-CoA wird überwiegend durch Kondensation von 2 Acetyl-CoA-Molekülen gebildet, und es konnte gezeigt werden, daß die Acetoacetyl-CoA-Thiolase der geschwindigkeitsbestimmende Schritt ist. Auf der Stufe der Acetyl-CoA/Acetoacetyl-CoA-Umwandlung liegt somit möglicherweise eine Kontrolle der Ketogenese. Durch Anlagerung eines weiteren Acetyl-CoA entsteht zunächst β-Hydroxy-β-methylglutaryl-CoA und durch eine

anschließende Hydrolasereaktion freie Acetessigsäure (unter Freisetzung eines Moleküls von Acetyl-CoA). Aus dieser kann durch Decarboxylierung Aceton oder unter Wirkung der 3-Hydroxybutyrat-Dehydrogenase (3 HBDH) 3-Hydroxybuttersäure entstehen. Siehe hierzu auch Abb. 2.

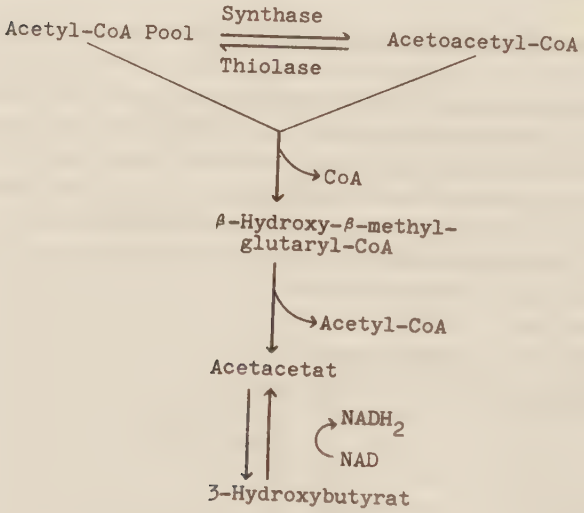


Abb. 2

Die Bildung der Ketonkörper steht unter der Kontrolle verschiedener Regelmechanismen. So üben Glukagon und Insulin eine hormonelle Kontrolle aus. Während Glukagon die Lipolyse aktiviert und damit über die vermehrte Bildung von Acetyl-CoA eine ketotische Wirkung zeigt, findet man beim Insulin eine antiketotische Wirkung (31, 32), wobei letzteres auf der die Lipolyse hemmenden Funktion des Insulins zurückgeführt wird. Eine ebenfalls ketotische Wirkung zeigen die Katecholamine:

Unter der Wirkung von Adrenalin und Noradrenalin kommt es zu erhöhten Konzentrationen von cAMP und damit zur Aktivierung der Fettgewebslipase. Die darauffolgende Freisetzung von Fettsäuren und Bildung von Acetyl-CoA hat die Synthese von Ketonkörpern zur Folge.

Die Abhängigkeit der Bildung von Ketonkörpern von der Mobilisierung der freien Fettsäuren (FFS) aus den Fettdepots mit anschließender Metabolisierung durch β-Oxidation und von der Carnitinkonzentration konnte auch von Mc. Garry gezeigt werden (32, 37).

Weiterhin besteht eine Abhängigkeit der Ketonkörperbildung vom Kohlenhydratstoffwechsel (32, 33). So korrelieren z. B. Änderung des Glykogengehaltes der Leber und β-Oxidation der Fettsäuren in reziproker Weise miteinander. Bei erhöhter Gluconeogenese kommt es zur gesteigerten Aktivität der Phosphoenolpyruvat-Carboxykinase, was eine Verminderung der Oxalacetatkonzentration zur Folge hat. Das aus dem Fettsäureabbau stammende Acetyl-CoA kann mit Oxalacetat nicht mehr in den Citratzyklus eingeschleust werden, und es kommt zur Ketogenese.

Zu einer erniedrigten Oxalacetatkonzentration kommt es ebenfalls bei verminderter Pyruvatbildung (z. B. bei Hemmung durch Äthanol, siehe Abb. 3) (33).

Einige Aminosäuren üben ebenfalls einen Einfluß auf die Bildung von Ketonkörpern aus (34). So konnte von Alanin eine insulinogene und damit antiketotische Wirkung nachgewiesen werden (31).

Der Blutspiegel an Ketonkörpern ist nicht nur von der produzierten Menge an Acetacetat und 3-Hydroxybutyrat, sondern auch von der Utilisation in der Peripherie abhängig (38). Es konnte z. B. nachgewiesen werden, daß

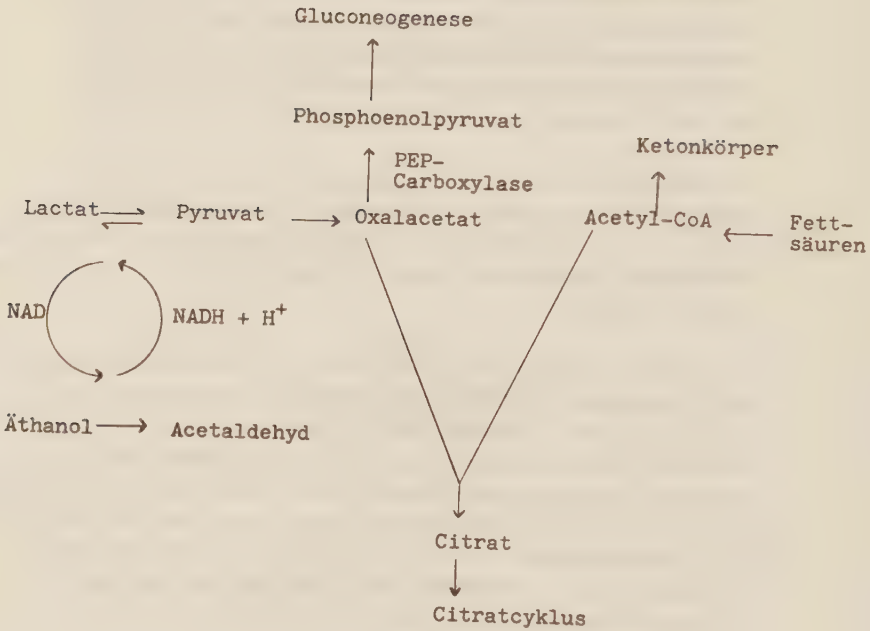


Abb. 3

während verstärkter Muskeltätigkeit, trotz erhöhter FFS im Blut, der Ketonkörperspiegel im Blut erniedrigt war, und die Konzentration der Ketosäuren erst in einer folgenden Ruheperiode anstieg. Ob im Verlauf der Ketogenese nun relativ mehr 3-Hydroxybutyrat oder mehr Acetacetat gebildet wird, ist vom intramitochondrialen Redoxpotential abhängig (1). Normalerweise beträgt das Verhältnis 3-Hydroxybutyrat : Acetacetat etwa 2 : 1 bis 3 : 1.

2.2 Vermehrte Ketonkörperbildung aus klinischer Sicht

Die Bildung von Ketonkörpern ist häufig Folge eines nicht kompensierten Diabetes mellitus bzw. eines längeren Hungerzustandes. Insbesondere letzterer hat bei Patienten im Kindes- und Säuglingsalter größere Bedeutung. Kinder haben im Vergleich zu Erwachsenen einen wesentlich größeren Energieumsatz, und so ist zu erwarten, daß im Verlauf einer Fastenperiode die Energiereserven von Kindern schneller als die von Erwachsenen erschöpft sind. In Versuchen konnte gezeigt werden, daß bei Kindern auch dementsprechend schneller anstelle von Kohlenhydraten (Glykogen, Glucose) endogene Fette zur Energiegewinnung herangezogen werden, was dann einen Anstieg von Ketonkörpern (3-Hydroxybutyrat, Acetacetat) zur Folge hat (74, 75).

Eine hormonelle Überproduktion der Nebennieren kann ebenfalls zu einer Vermehrung der Ketonkörper im Blut führen, da sowohl Glucocorticoide als auch Katecholamine eine Mobilisierung und Abbau von Fettsäuren induzieren.

Als letzte Ursache sei erwähnt, daß man nach Verletzungen in etwa 50 % der Fälle eine Hyperketonämie fand (40).

III. Materialien und Methode

1. Bestimmungsmethode für Lactat, Pyruvat, 3-Hydroxybutyrat und Acetacetat (Modifikation nach Bergmeyer, 41, 42)

Jedem Probanden wurden 2,5 ml Blut aus einer ungestauten Vene (soweit bei Kindern möglich) (Ausnahme: Gruppe 3, s. u.) entnommen, welches sofort mit 10%iger eisgekühlter Perchlorsäure im Verhältnis 1 : 1 versetzt wurde. Anschließend wurde die so gewonnene Probe 10 Min. lang bei etwa 5.000 U/Min. zentrifugiert. Nach dem Einstellen des pH-Wertes des Überstandes auf 7,0 - 7,5 mit 3 molarer K_2CO_3-Lösung, wurde die

Probe etwa 30 Min. im Eisbad stehengelassen. Das ausfallende $KClO_4$ wurde abzentrifugiert, der so erhaltene Überstand mit H_2O auf 10 ml aufgefüllt und anschließend zur photometrischen Bestimmung von Lactat, Pyruvat, 3-Hydroxybutyrat und Acetacetat direkt verwendet. Alle vier Substanzen können mit Hilfe einer NAD/NADH-abhängigen Reaktion bei 340 nm indirekt gemessen werden, wobei die Konzentration von NADH der Meßparameter ist.

Die Substratkonzentration errechnet sich wie folgt:

$$C = \frac{\Delta E \cdot a \cdot (1{,}06 \cdot 0{,}8)}{6{,}3 \cdot b} \cdot \frac{10}{2{,}5}$$

wobei C = Konzentration der zu messenden Substanz im Blut in mM

ΔE = Extinktionsdifferenz

a = eingesetztes Gesamtvolumen in ml

b = eingesetztes Probevolumen in ml

1,06 = spezifisches Gewicht von Blut

0,8 = Flüssigkeitsgehalt von Blut $\hat{=}$ 80 %

6,3 = Extinktionskoeffizient von NADH bei 340 nm

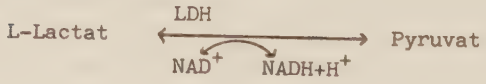
$\frac{10}{2{,}5}$ = Verdünnungsfaktor (2,5 ml Testblut auf 10 ml aufgefüllt s. o.)

Gemessen wurde bei 25°C.

1.1 Messung der Lactat-Konzentration

Zur Bestimmung wurde ein Testsatz der Firma Boehringer, Mannheim, verwendet.

a) Reaktionsablauf



Da das Gleichgewicht der Reaktion auf der Seite des Lactat liegt, wird mit Hilfe einer nachgeschalteten Reaktion mit GPT und L-Glutamat das gebildete Pyruvat abgefangen:

$$\text{Pyruvat} + \text{L-Glutamat} \xrightarrow{\text{GPT}} \text{L-Alanin} + \alpha\text{-Ketoglutarat}$$

Die während der 1. Reaktion gebildete NADH-Menge ist dem L-Milchsäure-Gehalt der Lösung äquivalent.

b) Testansatz

Es wurden einpipettiert:

1 ml Glycylglycin Puffer, pH 10,0
+ L-Glutaminsäure + Stabilisatoren

0,2 " β-NAD-Lösung

0,9 " H_2O

0,02" GPT, 1.100 U

0,1 " Probelösung

Nach der Messung von E_1 wurden 0,02 ml L-LDH, 3.800 U zugegeben.

Mit Hilfe einer kontinuierlichen Extinktionsmessung wurde der Zeitpunkt des Reaktionsendes bestimmt und sodann E_2 abgelesen.

c) Konzentrationsberechnung

$$C = \frac{\Delta E \cdot 2{,}24 \cdot (1{,}06 \cdot 0{,}8)}{6{,}3 \cdot 0{,}1} \cdot \frac{10}{2{,}5}$$

1.2 Messung der Pyruvat-Konzentration

a) Reaktionsablauf

$$\text{Pyruvat} \xleftrightarrow{\text{LDH}} \text{Lactat}$$

$$\text{NADH+H}^+ \quad \text{NAD}^+$$

Das Gleichgewicht der Reaktion liegt ganz auf der Seite des Lactat, und Pyruvat wird somit quantitativ gemessen. Die während der Reaktion verbrauchte Menge an NADH ist dem Pyruvat-Gehalt der Lösung äquivalent.

b) Testansatz

Es wurden einpipettiert:
0,4 ml Probelösung
0,6 " Tris-ÄDTA-Puffer, 0,5 M, pH 7,6
0,02 " NADH, 5 mg/ml H_2O
Nach Messung von E_1 wurden 0,01 ml LDH zugegeben.

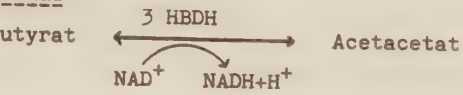
E_2 wurde sodann wie unter 1) bestimmt.

c) Konzentrationsberechnung

$$C = \frac{\Delta E \cdot 1{,}03 \cdot (1{,}06 \cdot 0{,}8)}{6{,}3 \cdot 0{,}4} \cdot \frac{10}{2{,}5}$$

1.3 Messung der 3-Hydroxybutyrat-Konzentration

a) Reaktionsablauf



Die gebildete Menge an NADH entspricht dem 3-Hydroxybutyrat-Gehalt der Lösung.

Das Reaktionsgleichgewicht liegt zwar ganz auf der Seite des 3-Hydroxybutyrat, kann jedoch durch einen Überschuß von NAD^+ und ein alkalisches Millieu ganz auf die Seite des Acetacetat und NADH verschoben werden.

b) Testansatz

Es wurden einpipettiert:

1,0 ml Probelösung
1,0 " Tris-ÄDTA-Puffer, pH 9,5, 10 ml H_2O + 10 mg ÄDTA
0,1 " NAD, 20 mg/ml H_2O
Nach Messung von E_1 wurden 0,04 ml 3 HBDH zugegeben.

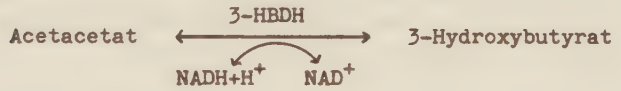
E_2 wurde sodann wie unter 1) bestimmt.

c) Konzentrationsberechnung

$$C = \frac{\Delta E \cdot 2{,}14 \cdot (1{,}06 \cdot 0{,}8)}{6{,}3 \cdot 1{,}0} \cdot \frac{10}{2{,}5}$$

1.4 Messung der Acetacetat-Konzentration

a) Reaktionsablauf



Wegen möglicher Verunreinigungen der 3-HBDH mit LDH und MDH ist es notwendig, vor Beginn der Acetacetat-Bestimmung im Blut vorhandenes Pyruvat oder Oxalacetat durch Zusatz von LDH bzw. MDH zu entfernen:

Das Reaktionsgleichgewicht liegt auf der Seite des 3-Hydroxybutyrat, so daß Acetacetat quantitativ gemessen wird. Die verbrauchte NADH-Menge entspricht hierbei dem Acetacetat-Gehalt der Lösung.

b) Testansatz

Es wurden einpipettiert:

1,0 ml Probelösung
0,5 " K-Phosphat-Puffer; pH 6,8; 0,1 M
0,05 " NADH, 5 mg/ml H_2O
0,01 " LDH/MDH, 1 : 1

Nach Messung von E_1 wurden 0,02 ml 3 HBDH zugegeben und sodann E_2 wie unter 1) bestimmt.

c) Konzentrationsberechnung

$$C = \frac{\Delta E \cdot 1{,}58 \cdot (1{,}06 \cdot 0{,}8)}{6{,}3 \cdot 1{,}0} \cdot \frac{10}{2{,}5}$$

Für die Messungen von Pyruvat, 3-Hydroxybutyrat und Acetacetat wurden ebenfalls Chemikalienlösungen der Firma Böhringer, Mannheim, verwendet.

2. Versuche zur Meßmethode

2.1 Konzentrationsmessungen in Standardlösungen

Zur Beurteilung der Genauigkeit der Meßmethode wurden für Pyruvat, 3-Hydroxybutyrat und Acetacetat Standardlösungen in insgesamt 6 verschiedenen Konzentrationen in mehreren Testansätzen gemessen; für Lactat stand nur eine Standardlösung einer Konzentration zur Verfügung. Anschließend wurden Soll- und Istwerte miteinander verglichen (Tabelle 5). Bei den Standardlösungen handelte es sich für Lactat und Pyruvat um Fertigpräparate der Firma Böhringer, Mannheim (Precinorm S bzw. Pyruvat-Standard 2 mM), für den 3-Hydroxybutyrat-Standard wurden Chemikalien der Firma Serva, Heidelberg, verwendet.

Die Acetacetat-Standardlösung wurde aus Acetessigsäureäthylester und 1 M KOH hergestellt, indem zu 1,27 ml Acetessigsäureäthylester 10,2 ml 1 M KOH gegeben wurde. Das Gemisch wurde etwa 4 Std. bei Zimmertemperatur

verseift und anschließend mit 0,1 N HCl neutralisiert (pH 6,5). Die Lösung wurde sodann mit H_2O auf 50 ml aufgefüllt und jeweils vor dem Gebrauch auf 1 : 100 verdünnt.

2.2 Untersuchung der Stabilität der Säuren in Lösung

Die Stabilität der Substanzen in Lösung mußte untersucht werden, da zumindest beim Acetacetat eine wesentliche spontane Decarboxylierung zu erwarten war (43). Daher wurden alle vier Substanzen in mehreren Testansätzen im Abstand von einigen Minuten über einen Gesamtzeitraum von mehr als zwei Stunden gemessen, um eine Konzentrationsänderung in Abhängigkeit von der Zeit festzustellen. Die hierfür verwendeten Blutproben wurden, wie bereits beschrieben, zentrifugiert und neutralisiert und dann während der gesamten Versuchsdauer im Eisbad aufbewahrt. Um den möglichen Einfluß von methodischen Fehlern relativ gering zu halten, wurden Blutproben mit verhältnismäßig hohen Ausgangskonzentrationen für diesen Versuch gewählt. Die Ergebnisse sind in der Tabelle 6 dargestellt.

3. Probanden

Insgesamt werden 4 Gruppen von Testpersonen unterschieden:

Gruppe I (Erwachsene)
besteht aus 19 freiwilligen Testpersonen mit einem Alter zwischen 21 und 31 Jahren; 9 ♀ und 10 ♂. Die Probanden waren alle klinisch gesund. Die Meßergebnisse können daher als Normal- und Vergleichswerte angesehen werden. Einzelwerte siehe Tabelle 1.

Gruppe II (Kinder-Normalkollektiv)
besteht aus 32 Kindern mit einem Alter zwischen 3 Monaten und 14 Jahren; 18 ♀ und 14 ♂. Ihre Grunderkrankungen hatten entweder keinen Einfluß auf die Konzentrationen der

gemessenen Substanzen im Blut oder waren zum Zeitpunkt der Blutentnahme soweit abgeklungen, daß sie klinisch und laborchemisch ohne Relevanz waren. Trotzdem soll in Tabelle 2 die Einweisungsdiagnose mit aufgeführt werden, um besser Vergleiche, insbesondere mit der Gruppe IV (s. u.), ziehen zu können. Unter anderem gehören zur Gruppe II 7 Kinder mit einer Phenylketonurie (PKU), die diätetisch gut eingestellt waren (siehe Tabelle 2). Sie werden als Kollektiv unter der Bezeichnung IIa zusammengefaßt.
Die hier ermittelten Meßdaten sollen als Normalwerte unter allgemeinen Klinikbedingungen angesehen werden.
Einzelwerte und Grunderkrankungen zeigt die Tabelle 2.

Gruppe III (Kinder mit Herzfehlern)
besteht aus 47 Kindern mit angeborenen Herzerkrankungen mit einem Alter von 3 Monaten bis 15 Jahren; 20 ♀ und 27 ♂ . Bei den meisten von ihnen wurde das Blut zur Analyse während einer Herzsonden-Untersuchung aus der rechten Herzkammer entnommen. Bei den übrigen, mit * gekennzeichneten Kindern wurde Venenblut verwendet.
Unter Berücksichtigung von Diagnose, klinischem Befund, Hb, HKT, arterieller O_2-Sättigung in % (in der Regel während der Herzsondierung oder mittels der Astrup-Methode ermittelt) wurde eine weitere Einteilung dieser Gruppe vorgenommen:

1a) Kinder mit nichtzyanotischen Herzfehlern ohne zusätzliche Erkrankung (n = 26).

b) Kinder mit nichtzyanotischen Herzfehlern und zusätzlichen Erkrankungen, meist Infektionen, die Einfluß auf die Stoffwechselregulation von Lactat, Pyruvat, 3-Hydroxybutyrat und Acetacetat haben könnten (n = 6).

2a) Kinder mit zyanotischen Herzfehlern ohne Zusatzerkrankung (n = 11).

b) Kinder mit zyanotischen Herzfehlern und zusätzlicher Erkrankung wie unter 1b) (n = 4).

Einzelwerte, Diagnose und klinischer Befund können der

Tabelle 3 entnommen werden. Die Patienten sind hierbei entsprechend der prozentualen Häufigkeitsverteilung des jeweiligen Herzfehlers innerhalb der Gruppen der Reihe nach aufgeführt.

Gruppe IV (Kinder mit Stoffwechselveränderungen) besteht aus 27 Kindern, bei denen als Folge ihrer Grunderkrankung erhöhte Blutkonzentrationen von Lactat, Pyruvat, 3-Hydroxybutyrat oder Acetacetat möglich erschienen. Ihr gehören ebenfalls 7 Kinder mit einer PKU an, von denen aber 6 Kinder diätetisch nicht optimal eingestellt waren (siehe Tabelle 4) und das 7. Kind zum Zeitpunkt der Untersuchung an einer zusätzlichen Pharyngitis (hämolysierende Streptokokken) mit Fieber erkrankt war. Sie sollen als Gruppe IVa zusammengefaßt werden. Das Alter dieser Probanden betrug 6 Monate bis 15 Jahre; 11 ♀ und 16 ♂. Einzelwerte und Grunderkrankungen zeigt die Tabelle 4.

Bei der Blutentnahme waren die Probanden aller 4 Gruppen mindestens 12 Stunden nüchtern.

IV. Ergebnisse

1. Versuche zur Meßmethode

1.1 Konzentrationsmessungen in Standardlösungen

Für Pyruvat, 3-Hydroxybutyrat und Acetacetat wurden Standardlösungen zu je 6 verschiedenen Konzentrationen (0,04; 0,08; 0,12; 0,16; 0,20 und 0,24 mM) hergestellt. Für jede Konzentrationsstufe wurden jeweils 5 Testansätze gemessen.

Insgesamt ergab sich, daß der gemessene Wert im Mittel für Pyruvat 104,5 %, für OH-Butyrat 105,6 % und für Acetacetat 94,9 % des Sollwertes betrug. Versteht man die Schnittpunkte von Ist- und Sollwerten im Koordinaten-

system als Punkte auf einer Geraden, wobei auf der Abszisse die Sollwerte (x) und auf der Ordinaten die Istwerte (y) aufgetragen werden, so ergeben sich folgende Korrelationen und Regressionsgeraden:

Pyruvat	Korrelation	0,999
	Regressionsgerade	$y = 0{,}002 + 0{,}926\ x$
OH-Butyrat	Korrelation	0,995
	Regressionsgerade	$y = 0{,}011 + 0{,}959\ x$
Acetacetat	Korrelation	0,998
	Regressionsgerade	$y = 0{,}016 + 0{,}882\ x$

Zur Beurteilung der Meßgenauigkeit der Lactatbestimmung wurde eine Standardlösung der Firma Böhringer verwendet, bei der ein Sollwertbereich von 3,56 - 4,36 mM, $\bar{x}$ = 3,96 mM angegeben war. Bei insgesamt 16 Testansätzen wurde ein mittlerer Istwert von 98,3 % des Sollwertes ermittelt. Berücksichtigt man die in der Literatur angegebenen relativ großen Streubreiten von Normalwerten (16, 45), so kann diese Genauigkeit durchaus akzeptiert werden. Die Ergebnisse zeigt die Tabelle 5.

1.2 Untersuchung der Stabilität der Substanzen in Lösung

Die Konzentration aller vier Substanzen wurde in je vier Blutproben während einer Gesamtzeit von 2 1/4 Stunden mit einem jeweiligen Abstand von 15 Minuten gemessen. Die Zeit to entspricht hierbei dem ersten Meßwert. Trägt man nun die Zeit auf der Abszisse (x) und den Mittelwert der jeweils gemessenen Konzentration auf der Ordinaten (y) eines Koordinatensystems auf, so findet man folgende Regressionsgeraden und Korrelationen:

Lactat	Regressionsgerade	$y = 0{,}832 + 0{,}0001\ x$
	Korrelation	0,121

Pyruvat	Regressionsgerade	y = 0,147 - 0,00002 x
	Korrelation	0,237
OH-Butyrat	Regressionsgerade	y = 0,204 - 0,00013 x
	Korrelation	0,344
Acetacetat	Regressionsgerade	y = 0,110 + 0,00004 x
	Korrelation	0,487

Eine Konzentrationsänderung pro Zeit müßte hier deutlich werden in einer größeren positiven oder negativen Steigung der Regressionsgeraden. Diese ist jedoch in allen vier Fällen annähernd Null. Außerdem lassen auch die relativ kleinen Korrelationswerte darauf schließen, daß kein wesentlicher Zusammenhang zwischen Substrat-Konzentration und der Zeit, die von der Blutentnahme bis zur Messung Perchloratfiltrats vergeht, besteht, solange die Messung innerhalb des gewählten Zeitraums bleibt.

Die Ergebnisse zeigen die Abbildungen 4, 5, 6 und 7 sowie die Tabelle 6.

2. Die Lactat-, Pyruvat-, 3-Hydroxybutyrat- und Acetacetat-Konzentrationen im Probandenblut

2.1 Häufigkeitsverteilung der Meßergebnisse

Die Meßwerte der Lactat-, Pyruvat-, 3-Hydroxybutyrat- und Acetacetat-Konzentrationen der Gruppen I (Erwachsene) und II (Kinder-Normalkollektiv) wurden zunächst auf log-prob-Papier aufgetragen. Die Beurteilung der so entstandenen Geometrien (siehe Abbildungen 8, 9, 10, 11) ließ uns eine log-normale Verteilung annehmen. Eine solche würde auch den Bildern der Histogramme der logarithmierten Werte am ehesten entsprechen (siehe Abbildungen 12 - 19) und deckt sich, wenn auch nur zum Teil, mit Hinweisen in der Literatur (44). Aus diesem

Grund wurden Mittelwerte und Standardabweichungen aus den logarithmierten Werten errechnet. Die Werte sind der Tabelle 7 zu entnehmen. Zum besseren Vergleich mit Literaturangaben sind Mittelwerte und Konzentrationsbereiche in Klammern in ihrer nummerischen Form angegeben.

2.2 Statistische Berechnung der Ergebnisse

Um die Meßergebnisse der einzelnen Gruppen miteinander zu vergleichen, wurde ein Hotellings-T^2-Test benutzt, da für jeden Patienten mehrere Variablen zu berücksichtigen waren. Dazu wurden zunächst die Varianzbreiten zweier Gruppen berechnet, die miteinander verglichen werden sollten. Waren die Varianzen gleich, so konnte nach einer "T (pooled) Statistic" vorgegangen werden, bei ungleichen Varianzen nach der "T (separate) Statistic". Getestet wurde jeweils die Hypothese, ob die Mittelwerte zweier Gruppen gleich seien. Bei einem Grenzwert $p < 0{,}05$ wurde diese Hypothese abgelehnt und ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen angenommen. Für alle Berechnungen wurden die logarithmierten Einzelwerte benutzt.

2.3 Lactat-, Pyruvat-, 3-Hydroxybutyrat- und Acetacetat-Werte des Kinder-Normalkollektivs (Tabelle 2)

Als erstes wurde die Gruppe IIa (Kinder mit gut behandelter PKU) mit den restlichen 25 Kindern der Gruppe II verglichen, um Unterschiede innerhalb der Gesamtgruppe II auszuschließen. Da sich für alle vier Substanzen gleiche Konzentrationsbereiche ergaben ($p > 0{,}05$), war es bei den weiteren Berechnungen möglich, die gesamte Gruppe II als Einheit zu verstehen.

Der T^2-Test der Gruppen I (Erwachsene) und II (Kinder-Normalkollektiv) zeigte, daß zwischen beiden Populationen kaum Unterschiede bestehen. Die Mittelwerte der

Konzentrationen von Pyruvat, 3-Hydroxybutyrat und Acetacetat waren zwar jeweils für die Erwachsenen kleiner als für das Kinder-Normalkollektiv, doch ergab sich keine signifikante Differenz. Nur für Lactat zeigte sich, daß Erwachsene im Mittel eine signifikant geringere Blutkonzentration haben als Kinder ($p < 0,05$). Die Häufigkeitsverteilungen zeigen die Abbildungen 20 - 23.

2.4 Lactat-, Pyruvat-, 3-Hydroxybutyrat- und Acetacetat-Werte bei Kindern mit Herzfehlern (Tabelle 3)

Die Gruppe III 1a) (Kinder mit nichtzyanotischen Herzfehlern ohne Zusatzerkrankung) wurde mit der Gruppe III 2a) (Kinder mit zyanotischen Herzfehlern ohne Zusatzerkrankung) verglichen und die Gruppe III 1b) (Kinder mit nichtzyanotischen Herzfehlern mit Zusatzerkrankung) mit der Gruppe III 2b) (Kinder mit zyanotischen Herzfehlern mit Zusatzerkrankung). Bei beiden Berechnungen bestanden zwischen den nichtzyanotischen und zyanotischen Kindern in bezug auf die gemessenen Substanzen keine signifikanten Unterschiede ($p > 0,05$). Aus diesem Grund brauchte stellvertretend für alle Kinder mit Herzfehlern ohne Zusatzerkrankung (d. h. Gruppe III 1a) + III 2a)) nur die Gruppe III 1a) (Kinder mit nichtzyanotischen Herzfehlern ohne Zusatzerkrankung) mit dem Kinder-Normalkollektiv verglichen zu werden (Abbildungen 24 - 27). Dabei zeigten sich für die mittleren Konzentrationen von 3-Hydroxybutyrat und Acetacetat signifikant höhere Werte ($p \leq 0,001$) bei den Kindern mit Herzfehlern. Bei Lactat und Pyruvat bestanden dagegen keine signifikanten Unterschiede zwischen dem Kinder-Normalkollektiv und den Kindern mit Herzfehlern ($p > 0,05$). Da sich die Gruppen III 1b) (Kinder mit nichtzyanotischen Herzfehlern mit Zusatzerkrankung) und III 2b) (Kinder mit zyanotischen Herzfehlern mit Zusatzerkrankung) in bezug auf Lactat, Pyruvat, 3-Hydroxybutyrat und Acetacetat nicht unterscheiden, konnten sie im folgenden zu

einer Gruppe zusammengefaßt werden. Bei dem Vergleich dieser 10 Patienten (Gruppe III 1b) + III 2b) = Kinder mit nichtzyanotischen und zyanotischen Herzfehlern mit Zusatzerkrankung) mit den Kindern der Gruppe III 1a) (Kinder mit nichtzyanotischen Herzfehlern ohne Zusatzerkrankung) ergaben sich für die Kinder mit Zusatzerkrankung (Gruppe III 1b) + III 2b)) hohe Blutkonzentrationen von 3-Hydroxybutyrat ($p \leq 0{,}001$) und Acetacetat ($p < 0{,}01$). Die Ergebnisse sind in den Abbildungen 28 bis 31 dargestellt. Zwischen der Gruppe III 1b) + III 2b) (Kinder mit nichtzyanotischen und zyanotischen Herzfehlern mit Zusatzerkrankung) und der Gruppe II (Kinder-Normalkollektiv) (Abb. 32 - 35) fanden sich höchst signifikante Unterschiede: Wir errechneten für 3-Hydroxybutyrat und Acetacetat p-Werte $< 0{,}001$, wobei sich wiederum bei den Kindern mit Herzfehlern mit Zusatzerkrankung die höheren Blutkonzentrationen ergaben. In bezug auf Lactat und Pyruvat unterschied sich Gruppe III 1b) + III 2b) weder von den Kindern mit Herzfehlern ohne Zusatzerkrankung noch von der Normalgruppe.

2.5 Lactat-, Pyruvat-, 3-Hydroxybutyrat- und Acetacetatkonzentrationen bei gut und schlecht eingestellten Patienten mit PKU

Beim Vergleich von Phenylketonurie-Patienten mit angenähert normalem Phenylalaninspiegel im Plasma mit solchen, deren Phenylalaninspiegel stark erhöht war (Abbildungen 36 - 39) zeigten sich signifikant höhere Ketosäurekonzentrationen bei den Patienten mit höheren Phenylalaninkonzentrationen (3-Hydroxybutyrat $p < 0{,}01$, Acetacetat $p < 0{,}001$). Dagegen zeigten die Lactat- und Pyruvatkonzentrationen keine signifikanten Unterschiede ($p > 0{,}05$) (Abb. 36 - 39). Diese Ergebnisse sollten jedoch an größeren Stichproben erhärtet werden.

2.6 Lactat-, Pyruvat-, 3-Hydroxybutyrat- und Acetacetat-Konzentrationen bei Patienten mit akuten und chronischen Krankheiten (Kinder mit Stoffwechselveränderungen, Tabelle 4)

Die wesentlichen Unterschiede zwischen normalen Kindern (Gruppe II) und kranken Kindern (Gruppe IV) liegen in Differenzen der Konzentrationen von Acetacetat und 3-Hydroxybutyrat (Abbildungen 40 - 43). Für beide Substanzen ergaben sich signifikant höhere Werte bei der Gruppe IV ($p < 0{,}001$). Die Konzentrationen von Lactat und Pyruvat zeigten wiederum keine signifikanten Unterschiede ($p > 0{,}05$).

2.7 Berechnung der L/P- bzw. B/A-Quotienten

In bezug auf die berechneten $\frac{\text{Lactat}}{\text{Pyruvat}}$ - (L/P) bzw. $\frac{\text{3-Hydroxybutyrat}}{\text{Acetacetat}}$ - (B/A) Quotienten konnten zwischen den einzelnen Gruppen keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden. Vielmehr bewegten sich die ermittelten Werte, von einigen Ausnahmen abgesehen, in relativ engen Bereichen und entsprachen meist den in der Literatur angegebenen Werten (1, 8, 45). Bei der Berechnung des Mittelwertes und der Standardabweichungen des $\frac{\text{3-Hydroxybutyrat}}{\text{Acetacetat}}$ -Quotienten wurden die extremsten Werte der Gruppe II (Nr. 20 und 31) und der Gruppe III 2a) (Nr. 39) ausgeschlossen, um hierdurch Verfälschungen des Mittelwertes zu vermeiden. Die Mittelwerte und Standardabweichungen der Quotienten können der Tabelle 8 entnommen werden. Die Tabelle 9 enthält als Zusammenfassung die miteinander verglichenen Gruppen sowie die Signifikanz der Unterschiede.

V. Diskussion

1. Ergebnisse bei der Gruppe I (Erwachsene)

Die gefundenen Konzentrationswerte für Lactat und Pyruvat in der Gruppe der Erwachsenen entsprechen etwa denen, die

in der Literatur beschrieben werden. So betrachtet Munsat (16) Werte zwischen 0,305 - 2,42 mM für Lactat und für Pyruvat Werte zwischen 0,045 - 0,179 mM als normal (eigene Werte: Lactat 0,310 - 0,824 mM; Pyruvat 0,026 - 0,052 mM). Für die Ketosäuren 3-Hydroxybutyrat und Acetacetat fanden wir durchschnittlich etwas geringere Konzentrationen, als von anderen Autoren beobachtet wurden. Von Persson werden Normalwerte von 0,082 $\pm$ 0,054 mM 3-Hydroxybutyrat und 0,042 $\pm$ 0,019 mM für Acetacetat angegeben (43) (eigene Werte: 3-Hydroxybutyrat 0,013 - 0,046 mM; Acetacetat 0,004 - 0,022 mM). Für alle vier Substanzen werden jedoch die von den meisten Autoren angegebenen und auch bei uns festgestellten, relativ großen Streubereiche deutlich, die sicherlich einerseits mit großen individuellen Unterschieden der einzelnen Probanden, andererseits jedoch auch mit den nicht vermeidbaren Fehlern zusammenhängen (16). Die berechneten Quotienten $\frac{\text{Lactat}}{\text{Pyruvat}}$ (eigener Wert: 9,41 - 19,81) bzw. $\frac{\text{3-Hydroxybutyrat}}{\text{Acetacetat}}$ (eigener Wert: 0,91 - 4,77) stimmten gut mit Angaben in der Literatur ($\frac{\text{Lactat}}{\text{Pyruvat}}$ 15 bzw. 10 - 15; $\frac{\text{3-Hydroxybutyrat}}{\text{Acetacetat}}$ 2 - 4) überein (8, 1). Persson (43) sowie Ackerblom und Mitarbeiter (45) machten die Beobachtung, daß man bei Erwachsenen geringere Mengen 3-Hydroxybutyrat und Acetacetat als bei Kindern im Blut findet. Durch unsere Ergebnisse konnte dies nur von der Tendenz her bestätigt werden, da die von uns für Gruppe I (Erwachsene) gemessenen Ketosäuren-Konzentrationen zwar im Durchschnitt niedriger waren als die der Gruppe II (Kinder-Normalkollektiv), sich von diesen jedoch nicht signifikant unterschieden. Hingegen konnte gezeigt werden (s. o.), daß die bei Erwachsenen gemessenen Lactat-Konzentrationen signifikant kleiner als die bei Kindern waren. Dies stimmt auch mit der Feststellung überein, daß in der Literatur für Kinder in der Regel breitere Normbereiche als für Erwachsene angenommen werden (20, 8).

2. Ergebnisse bei der Gruppe II (Kinder-Normalkollektiv)

Für die bei Kindern gefundenen Werte gilt zunächst einmal ähnliches wie für die Werte Erwachsener. Die Lactat- und

Pyruvat-Konzentrationen gleichen in etwa denen, die von anderen Autoren beschrieben werden; die gemessenen 3-Hydroxybutyrat- und Acetacetat-Konzentrationen liegen etwas niedriger als in der Literatur angegeben. Als Normalwerte wurden publiziert:

Lactat	:	1,1 - 1,8 mM	(1)
		1,17 ± 0,60 mM	(20)
		0,45 - 1,01 mM	(eigene Werte)
Pyruvat	:	0,11 - 0,17 mM	(46)
		0,117 ± 0,036 mM	(20)
		0,030 - 0,063 mM	(eigene Werte)
3-Hydroxybutyrat	:	0,101 ± 0,085 mM	(47)
		0,016 - 0,067 mM	(eigene Werte)
Acetacetat	:	0,048 ± 0,039 mM	(47)
		0,005 - 0,036 mM	(eigene Werte)
L/P-Quotient	:	10 - 20	(48)
		11,84 - 20,58	(eigener Wert)
B/A-Quotient	:	1,8 ± 0,49	(43)
		2 - 4	(1)
		1,14 - 3,4	(eigener Wert)

Wie bei der Erwachsenen-Gruppe werden auch hier die zum Teil noch weitergefaßten Streubereiche, insbesondere für die Ketosäuren-Konzentrationen, deutlich. Jedoch ist dies sicherlich zum Teil Folge der unterschiedlichen Normalwerte für einzelne Altersstufen im Kindesalter (45); denn faßt man diese Gruppen zu einer einzigen zusammen, so hat dies zwangsläufig größere Streubereiche zur Folge. Zum anderen sollte man jedoch auch berücksichtigen, daß für Kinder Untersuchungsbedingungen noch schwieriger als für Erwachsene zu standardisieren sind. Da die Ketosäuren-Konzentrationen unter anderem sowohl von der Nahrungsaufnahme als auch von körperlicher Bewegung (38) abhängig sind, kann die große Variationsbreite wahrscheinlich auch durch individuell verschiedene Ernährungs- und sonstige Verhaltensgewohnheiten erklärt werden (43).

3. Ergebnisse bei der Gruppe III (Kinder mit Herzfehlern)

Zu der in diesem Rahmen stattgefundenen Untersuchung der Kinder mit Herzfehlern leiteten uns folgende Überlegungen und Hypothesen:
Für den Stoffwechsel und die Energiegewinnung des Herzmuskels sind verschiedene Substrate notwendig. Die wichtigsten von ihnen sind Glucose, freie Fettsäuren, Lactat und Pyruvat. Acetat, Ketonkörper und Aminosäuren werden nur zu einem geringeren Teil benötigt (49).

1969 beobachteten Moffit u. Mitarbeiter (50), daß bei Patienten, die einen Aortenklappenersatz erhalten sollten, bereits praeoperativ eine vermehrte Mobilisierung von Fett stattfindet. Bei ihren späteren Untersuchungen konnten sie diese Ergebnisse bestätigen (51). Stoffwechselveränderungen bei nichtzyanotischen und zyanotischen Kindern mit Herzfehlern wurden erstmalig 1970 beschrieben (52). Auch bei ihnen wurde beobachtet, daß alle Kinder bereits vor der Operation erhöhte Fettsäuren- und Ketonkörper-Konzentrationen im Blut hatten. Eine Ursache hierfür könnte eine vermehrte Ausschüttung von Katecholaminen sein. Besonders bei Vorhandensein eines großen R-L Shunt kommt es zur Anhäufung von CO_2 und reaktiver Hyperventilation (53). Als Folge dessen kann sich eine metabolische Acidose entwickeln, die zu einer ansteigenden Lactat-Bildung, verminderter Herzleistung und zur Katecholaminausschüttung führt (51).

Bei den beschriebenen Untersuchungen sollte nun der Frage nachgegangen werden, ob Kinder mit Herzvitien gegenüber einer Normalgruppe gegebenenfalls erhöhte Konzentrationen von Lactat, Pyruvat, 3-Hydroxybutyrat und Acetacetat aufweisen. Was bei den Ergebnissen zunächst auffiel, war die Beobachtung, daß in bezug auf den Lactat/Pyruvat-Stoffwechsel zwischen allen Gruppen keine wesentlichen, d. h. signifikanten Unterschiede bestanden. Dies entspräche jedoch durchaus den Ergebnissen anderer Autoren; schon 1963 diskutierte Huckabee (13), daß

mit einer Erhöhung des Blutlactatspiegels nur bei kardialem Schock zu rechnen sei, nicht jedoch bei chronischen oder congenitalen Herzkrankheiten. Thimme und Mitarbeiter (54) vertraten später ebenfalls die Meinung, daß arterielle Hypoxämien nur in Extremfällen zur anaeroben Glykolyse führen. Sicherlich muß außerdem berücksichtigt werden, ob die Ergebnisse unter Ruhebedingungen oder nach bzw. während körperlicher Belastungen ermittelt wurden. Als Folge von Muskeltätigkeit kann es zu einer sogenannten Sauerstoffschuld kommen, wobei für den PO_2 ein Grenzwert denkbar ist (19), unterhalb dessen es erst zu einer verstärkten Bildung von Lactat und von "excess lactate" kommt. Entsprechende Versuche machten Strieder und Mitarbeiter (55), die Patienten mit R-L Shunt bei congenitalen Herzvitien mit einer Kontrollgruppe (nichtzyanotische Herzfehlbildungen) verglichen. Unter Ruhebedingungen hatten alle Testpersonen normale Lactat- und Pyruvat-Konzentrationen, die allerdings nach körperlicher Belastung in beiden Gruppen anstiegen. Hierbei zeigte sich jedoch, daß die Patienten mit R-L Shunt nicht in der Lage waren, die vermehrte Lactatbildung zu kompensieren und daß sich daher bei ihnen eine unerwartet starke Acidose entwickelte. Ich konnte feststellen, daß Veränderungen der Meßergebnisse offensichtlich unabhängig vom Vorhandensein einer Zyanose sind und daß unter den geschilderten Versuchsbedingungen zyanotische Kinder keine höheren Lactat- und Pyruvat-Konzentrationen aufweisen als nichtzyanotische Kinder. Auch von anderen Untersuchern wurden ähnliche Beobachtungen gemacht. So werden 3 Kinder mit zyanotischen, congenitalen Herzkrankheiten, aber normalen Lactatspiegeln beschrieben (56). Huckabee nahm bereits 1958 an, daß Hypoxämien, selbst bei sichtbarer Zyanose, nicht unbedingt mit mangelnder Sauerstoffversorgung der Körpergewebe einhergehen müssen (19). Es wird sogar vermutet (52), daß das Myocard nichtzyanotischer Kinder bei einem zusätzlichen Streß mehr unter einem möglichen Sauerstoffmangel leidet als das zyanotischer Kinder. Eine Parallele hierzu wäre die Beobachtung, daß die Kinder in Gruppe III 1b) (Kinder mit nichtzyanotschen Herzfehlern mit

Zusatzerkrankung) im Mittel höhere Lactat- und Pyruvat-Konzentrationen entwickelten als die Kinder der Gruppe III 2b) (Kinder mit zyanotischen Herzfehlern mit Zusatzerkrankung). Zwar waren die Unterschiede zwischen diesen beiden Gruppen nicht signifikant (wahrscheinlich als Folge der zu kleinen Stichprobe), doch ist es zumindest auffällig, daß in Gruppe III 1b) von 6 Kindern immerhin die Hälfte eine Lactatkonzentration von mehr als 1,4 mM aufwies, die damit weit über dem von uns ermittelten Normbereich von 0,45 - 1,01 mM liegt. Bei allen Kindern der Gruppe III 2b) wurden hingegen niedrigere Werte gemessen. Hierbei spielt sicherlich die Entwicklung von Polyglobulien bei Zyanotikern eine wichtige Rolle, da hierdurch eine genügende Sauerstoffversorgung der Peripherie gewährleistet sein könnte.

Die stärksten Veränderungen im Vergleich zur Normalgruppe zeigten Ketonkörper bei den Kindern mit Herzfehlern, die, unabhängig davon, ob sie zyanotisch oder nichtzyanotisch waren, neben ihrer Grunderkrankung einer zusätzlichen Belastung ausgesetzt waren. So fanden sich im Verhältnis zur Gruppe II (Kinder-Normalkollektiv) und auch zu den übrigen Kindern mit Herzfehlern ohne Zusatzerkrankungen deutlich höhere Werte für 3-Hydroxybutyrat und Acetacetat (s. o.). Bei der relativ kleinen Stichprobe, die zur Verfügung stand mit so unterschiedlichen kardialen Grunderkrankungen, kann dieses Ergebnis jedoch nur als Trend bewertet werden.

4. Ergebnisse bei der Gruppe IV (Kinder mit Stoffwechselveränderungen)

Die für Gruppe IV gefundenen Ergebnisse entsprechen insgesamt den Erwartungen. Ein großer Teil der hier aufgeführten Kinder war an Infektionen der ableitenden Harnwege erkrankt. Hierbei kann allein die Tatsache der vorhandenen Infektion, unabhängig von ihrer Lokalisation und Ausbreitung und der damit auch verbundenen physischen Belastung zu einer Veränderung der Stoffwechsellage führen (59).

Wie es in solchen Fällen trotz dem meist ausreichenden O_2-Angebot zu Konzentrationserhöhungen von 3-Hydroxybutyrat und Acetacetat kommt, ist noch nicht im einzelnen geklärt.

Daß auf jeden Fall eine Abhängigkeit der Metabolitkonzentration vom jeweiligen physischen Zustand eines Probanden besteht, kann an Hand der Kinder Nr. 8 und 12 der Gruppe II (Kinder-Normalkollektiv) demonstriert werden. Es handelt sich um dieselben Kinder, die als Nr. 10 und 14 der Gruppe IV aufgeführt sind. Bei ihnen wurde einmal im akuten Krankheitsstadium (H. S. hohes Fieber, M. S. generalisierte Ödeme) und einige Zeit nach dem Abklingen der Symptome Blut zur Untersuchung entnommen. Die bei beiden Kindern jeweils unterschiedlichen Ketosäuren-Konzentrationen sind offensichtlich. (Beide Kinder sind in den Tabellen 2 bzw. 4 durch * besonders gekennzeichnet.)

Sicherlich hat auch der jeweilige Ernährungszustand der Probanden einen großen Einfluß auf die Ketonkörperspiegel. Deutlich wird dies z. B. an Kind K.R. (Nr. 25, Gruppe IV), welches offensichtlich als Folge der Reduktionskost zur Therapie einer Adipositas erhöhte Ketosäuren-Konzentrationen zeigt. Daß hier ein sicherer Zusammenhang besteht, konnte durch frühere Untersuchungen (2) gezeigt werden, nach denen nach einer Hunger- oder Fastenperiode entstandene Ketosäurenerhöhungen durch Applikation von Insulin oder Glucose wieder zum Verschwinden gebracht werden konnten.

6 Kinder der Gruppe IV hatten als Folge von Frakturen oder schweren Prellungen veränderte Ketonkörperspiegel. Auch von anderen Autoren wurde ein kausaler Zusammenhang zwischen schweren Traumata bzw. Verletzungen und erhöhten Ketonkörperspiegeln vermutet (40). Bei den restlichen Probanden der Gruppe IV standen erhöhte Metabolitkonzentrationen in direktem Zusammenhang mit ihren Grunderkrankungen. Berücksichtigt man Angaben der Literatur (20, 22, 62), ist es nicht erstaunlich,

als Folge von z. B. Glykogenosen (Kind Nr. 23, Tabelle 4) oder mitochondrialer Myopathie (Kind Nr. 22, Tabelle 4) eine Vermehrung von Stoffwechselmetaboliten im Blut festzustellen.

5. Ergebnisse bei Kindern mit PKU

Von großem Interesse war für uns noch der höchst signifikante Unterschied in bezug auf 3-Hydroxybutyrat und Acetacetat zwischen den Phenylketonurie-Kindern der Gruppe II (Kinder mit gut behandelter PKU) und denen der Gruppe IV (Kinder mit erhöhten Phenylalaninwerten). Die deutlich höheren Ketosäuren-Konzentrationen bei den Kindern der Gruppe IV sind nach Meinung von Sutnick und Mitarbeiter (63) möglicherweise Folge einer Hemmung der Pyruvatcarboxylase durch einen erhöhten Phenylalaninspiegel. Hierdurch käme es zu einer verminderten Bereitstellung von Oxalacetat für den Citratcyklus und als Folge dessen zur Anhäufung von Acetyl-CoA mit gesteigerter Ketogenese. Durch weiterführende Untersuchungen müßten diese Ergebnisse jedoch erhärtet werden.

Tabelle 1

Gruppe I = Erwachsene

Proband	Alter Jahre	Geschl.	Lactat mM	Pyruvat mM	L/P	3-Hydroxy-butyrat mM	Acetacetat mM	B/A
1) B.U.	24	♀	0,663	0,033	19,79	0,091	0,038	2,39
2) B.M.	33	♂	0,669	0,032	20,90	0,011	0,005	2,20
3) B.D.	23	♀	0,608	0,042	14,31	0,011	0,003	3,60
4) B.U.	22	♂	0,379	0,034	11,16	0,040	0,012	3,33
5) F.A.	21	♀	0,669	0,045	14,86	0,014	0,009	1,55
6) F.I.	23	♀	0,397	0,040	9,81	0,021	0,011	1,90
7) H.W.	24	♂	0,373	0,015	24,86	0,033	0,020	1,65
8) H.J.	26	♂	0,572	0,045	12,56	0,012	0,012	1,00
9) H.B.	28	♀	0,355	0,039	9,10	0,025	0,009	2,66
10) K.D.	23	♀	0,795	0,054	14,72	0,016	0,004	4,00
11) L.C.	22	♀	0,542	0,032	16,67	0,023	0,007	3,28
12) M.K.	26	♂	0,150	0,025	5,88	0,020	0,002	10,00
13) N.H.	23	♂	1,109	0,067	16,42	0,031	0,011	2,81
14) S.S.	22	♀	1,374	0,056	24,53	0,014	0,004	3,50
15) T.W.	23	♂	0,518	0,036	14,38	0,051	0,021	2,42
16) W.R.	22	♂	0,457	0,049	9,33	0,019	0,016	1,18
17) W.S.	23	♀	0,415	0,024	16,93	0,017	0,010	1,70
18) W.H.	23	♂	0,355	0,032	11,09	0,048	0,026	1,84
19) Z.J.	30	♂	0,331	0,032	10,35	0,074	0,025	2,96

Tabelle 2

Gruppe II = Kinder-Normalkollektiv

Proband	Alter Jahre	Geschl.	Lactat mM	Pyruvat mM	L/P	3-Hydroxybutyrat mM	Acetacetat mM	B/A	Diagnose
1) B.R.	4;0	♀	0,699	0,051	13,70	0,046	0,015	3,06	PKU; Phenylalanin: 7,4 mg%
2) C.O.	2;2	♂	0,591	0,026	22,73	0,022	0,008	2,75	" " : 1,1 mg%
3) H.H.	1;2	♂	0,645	0,033	19,54	0,042	0,027	1,55	" " : 7,2 mg%
4) H.G.	0;6	♀	1,652	0,067	24,65	0,078	0,051	1,52	" " : 7,4 mg%
5) M.A.	9;6	♀	0,645	0,080	8,06	0,064	0,019	3,36	" " : 6,3 mg%
6) T.S.	2;8	♀	0,259	0,043	6,02	0,039	0,016	2,43	" " : 9,1 mg%
7) W.A.	0;9	♀	1,531	0,067	22,85	0,019	0,003	6,33	" " : 5 mg%
8) M.S.*	5;4	♂	0,633	0,070	9,04	0,023	0,015	1,53	nephrotisches Syndrom
9) O.M.	13;6	♀	1,382	0,047	27,70	0,015	0,015	1,00	" "
10) S.A.	10;5	♂	0,500	0,030	16,66	0,078	0,073	1,06	" "
11) I.S.	10;7	♂	0,946	0,051	18,54	0,007	0,005	1,40	Nierensteine
12) H.S.*	10;4	♀	0,591	0,032	18,46	0,044	0,024	1,83	Glomerulonephritis
13) K.J.	13;8	♂	0,416	0,027	15,40	0,026	0,017	1,52	Nierensteine
14) L.A.	6;5	♀	0,802	0,064	12,53	0,031	0,012	2,58	Harnwegsinfekt
15) A.B.	0;3	♀	0,808	0,034	23,76	0,014	0,008	1,55	Chromosomenaberration
16) A.H.	4;1	♂	0,614	0,066	9,30	0,033	0,010	3,30	cerebrales Krampfleiden
17) C.D.	4;8	♀	1,013	0,101	10,02	0,114	0,047	2,42	" Anfallsleiden
18) A.N.	6;11	♀	0,410	0,020	20,50	0,069	0,029	2,37	AGS
19) A.T.	2;0	♂	0,790	0,050	15,80	0,032	0,021	1,52	"

Fortsetzung Tabelle 2

Proband	Alter Jahre	Geschl.	Lactat mM	Pyruvat mM	L/P	3-Hydroxy-butyrat mM	Acet-acetat mM	B/A	Diagnose
20) T.S.	0;7	♀	0,808	0,041	19,70	0,029	0,001	29,00	Ahornsirupkrankheit
21) A.N.	1;7	♂	0,711	0,044	16,15	0,120	0,041	2,92	Impetigo contagiosa + fieberhafter Infekt
22) B.M.	2;6	♂	0,537	0,036	14,91	0,017	0,013	1,30	hypoglykämische Anfälle
23) T.S.	10;11	♂	0,596	0,038	15,68	0,007	0,005	1,40	Erbrechen bei Enteritis
24) W.J.	6;0	♀	0,725	0,053	13,67	0,033	0,017	1,94	rezidivierender paralytischer Ileus unklarer Genese
25) R.G.	14;7	♀	0,482	0,028	17,21	0,011	0,007	1,57	Fanconi-Syndrom
26) W.A.	7;3	♀	0,470	0,037	12,70	0,050	0,023	2,17	Marfan-Syndrom
27) S.B.	12;0	♀	0,687	0,048	14,31	0,071	0,018	3,94	Klippel-Trenaunay-Syndrom
28) B.H.	3;10	♂	0,754	0,041	18,39	0,015	0,005	3,0	Rachitis
29) D.R.	12;1	♀	0,314	0,023	13,65	0,050	0,030	1,66	Adipositas
30) K.A.	6;5	♀	1,013	0,046	22,02	0,043	0,033	1,30	gesund
31) K.S.	2;1	♂	0,688	0,044	15,63	0,032	0,001	32,00	Phimose
32) S.S.	9;4	♂	0,669	0,049	13,65	0,044	0,011	4,00	Leistenhoden

Tabelle 3 Kinder mit Herzfehlern

Proband	Geschl.	Alter Jahre	Lactat mM	Pyruvat mM	L/P	3-Hydr.-butyrat mM	Acet-acetat mM	B/A	Sätt.% O_2 Gefäß	Hb g/100 ml	HKt %	klin. Befund	Diagnose
1a) Nichtzyanotische ohne Zusatzerkrankung													
1)A.R.	♀	6;7	0,313	0,021	14,90	0,069	0,068	1,01	97,8 A.fem.	10,4	30	keine Cyanose, keine Ödeme, keine Infektzeichen, leicht dystroph, ausreichender AZ, Leber u.Milz nicht vergrößert	VSD, pulmonale Druckerhöhung
2)B.M.	♂	1;0	0,452	0,035	12,91	0,021	0,080	0,26	94,9 Li.Ventr.	13,3	41	Haut blaß-rosig, keine Ödeme, keine Infektzeichen, reduzierter AZ, Leber 4cm u.Rb., Milz normal, 1x1 Tbl.Novothyral u.2x3 Tr.Lanicor/Tag	VSD, pulmonale Druckerhöhung Hypothyreose
3)L.L.	♀	2;2	0,512	0,024	21,33	1,521	0,529	2,87	96,9 A.fem.	13,2	39	Haut rosig, keine Ödeme, Zust.nach schwerem fieberhaftem Infekt, bei Blutentnahme aber entfiebert; reduzierter AZ; Leber 1cm u.Rb., Milz normal; 2x5 Tr. Lanicor/Tag	VSD, pulmonale Druckerhöhung
4)P.P.	♂	0;10	0,325	0,033	9,84	0,190	0,076	2,50	95,7 Li.Ventr.	12,2	37	keine Cyanose, keine Ödeme, guter AZ, Leber 4cm u. Rb., Milz normal; 5 Tr. Lanicor/Tag	VSD, pulmonale Druckerhöhung
5)R.T.	♀	0;7	0,874	0,067	13,04	0,781	0,284	2,75	97,1 Li.Vorh.	10,6	33	Haut rosig, keine Ödeme, Neigung zu Infekten, bei Blutabnahme aber unauffällig, Leber 5cm u.Rb., Milz 1cm u.Rb.; 2x3 Tr.Lanicor/Tag	VSD
6)W.M.	♂	0;3	0,428	0,033	12,96	0,108	0,048	2,25	94,9 Aorta	11,8	39	Haut rosig, guter AZ, Leber 2cm u. Rb.	
7)C.M.	♂	2;11	0,627	0,051	12,29	0,712	0,183	3,89	98,8 Aorta	13,0	36	Haut rosig, keine Ödeme, guter AZ, Leber u. Milz normal, Gew. u. Länge für das Alter stark reduziert	VSD, leichte infund.PS, Rechtslage des Aortenbogen, pulmonale Druckerhöhung
8)M.R.	♀	1;3	0,349	0,026	13,42	0,065	0,023	2,82	97,2 Aorta	10,6	30	Haut rosig, guter AZ, Leber 2,5cm u.Rb., Milz 1,5cm u.Rb., vermehrter Lungendurchfluß	Ductus arteriosus Botalli apertus (PDA), auseinander-stehende Augen
9)V.O.	♀	3;5	0,591	0,036	16,4	0,706	0,214	3,29	100 Aorta	12,0		Haut rosig, keine Ödeme, keine Infektzeichen, zufriedenst. AZ, Leber 1cm u.Rb., Milz normal	PDA
10)B.D.	♀	4;1	0,669	0,040	16,72	0,889	0,436	2,03	97,0 Li.Vorh.	12,8	36	Haut rosig, cardial unauffällig, guter AZ, Leber normal, Milz anstoßend li, keine Infektzeichen	ASD vom Sekundum-Typ li - re Shunt
11)B.F.	♀	1;0	0,965	0,090	10,72	0,074	0,018	4,11	96,1 Aorta	13,4	39	Haut blaß, keine Ödeme, dystroph, ausreichender AZ, Leber 3-4cm u.Rb., Milz normal; 5 Tr. Lanitop/Tag	ASD + VSD (Endokardkissendefekt II) li - re Shunt, pulmonale Druckerhöhung, M. Down
12)M.J.	♀	0;8	1,453	0,078	18,62	1,154	0,386	2,98	95,0 Li.Ventr.	12,1	42	Haut blaß, keine Ödeme, keine Infektzeichen, ausreichender AZ, Leber 3cm u.Rb., Milz normal; 2x2 Tr. Lanitop/Tag	ASD+VSD (Endokardkissendefekt) li - re Shunt, beidseitige Anophthalmie
13)T.S.	♂	0;11	0,374	0,038	9,84	0,014	0,023	0,60	96 Aorta	12,9	41	Haut rosig, cardial unauffällig, befriedigender AZ, Leber 5cm u.Rb., Milz normal; 5 Tr. Lanicor/Tag	ASD+VSD, Zust. n. transartrialem u.transtricuspidalem Verschluß + Verschl.d.Foramen ovale; Restdefekt
14)K.H.	♂	6;0	0,229	0,035	6,54	0,023	0,008	2,87	74 (?) Aorta	13,7	41	keine Cyanose, keine Ödeme, guter AZ, Leber u. Milz normal	Fallot'sche Tetralogie, Zust.n. Anlegen einer Waterston-Anastomose
15)L.V.	♂	14;10	0,609	0,035	17,4	0,031	0,004	7,75	92,2 A.Fem.	14,8	46	keine Cyanose, keine Ödeme, guter AZ, Leber u. Milz normal	Fallot'sche Tetralogie, Zust.n. Waterston-Anastomose, Zust.n. Endkorrektur, Rest PS + Rest VSD
16)O.S.	♀	4;6	0,765	0,039	19,61	0,409	0,174	2,35	98 Li.Vorh.	12,1		keine Cyanose, guter AZ, Leber u. Milz normal, aber schwerer post op Verlauf, späte Mobilisierung, Ausbildung einer Wundfistel, prae op schwere Cyanose + Trommelschlegelfinger	Fallot'sche Tetralogie, Zust.n. Korrektur, kombiniertes Pulmonalvitium, kein Rest VSD
17)H.D.	♂	14;9	0,656	0,058	11,31	0,024	0,005	4,8	97,9 Li-Vorh.	14,3		Haut rosig, cardial u. pulmonal unauffällig, guter AZ, Leber u. Milz normal	PS (valvulär)

Fortsetzung Tabelle 3

Proband	Geschl.	Alter Jahre	Lactat mM	Pyruvat mM	L/P	3-Hydr.-butyrat mM	Acet-acetat mM	B/A	Sätt. $\%O_2$ Gefäß	Hb g/100 ml	Hkt %	klin. Befund	Diagnose
18)P.M.	♂	6;7	0,826	0,040	20,65	0,768	0,236	3,25	98 Li.Vorh.	14,6	40	Haut rosig, cardial unauffällig, guter AZ, keine Infektzeichen, Leber am Rb.	PS + VSD (hämodynamisch unbedeutend)
19)S.T.	♂	12;3	1,103	0,070	15,75	0,002	0,004	0,5	98 Li.Vorh.	12,0	39	Haut rosig, cardial unauffällig, guter AZ, Leber u. Milz normal	PS, Zust. n. Foramen ovale-Verschluß
20)S.T.	♀	3;4	0,313	0,037	8,45	0,321	0,139	2,30	93 A.fem.	13,4		Haut rosig, cardial unauffällig, befriedigender AZ, keine Infektzeichen, Leber u. Milz normal	PS + VSD ohne sicheren li-re Shunt, psychomot.Retardierung,Knickfuß
21)F.J.	♂	13;2	0,350	0,049	7,14	0,047	0,014	3,35	97 Li.Vorh.	13,1	48	keine Cyanose, keine Insuffizienzzeichen, guter AZ u. EZ, Leber u. Milz normal	Aortenisthmusstenose (Atresie)
22)T.P.	♀	5;6	0,847	0,056	15,12	0,194	0,056	3,46	91 A.fem.	13,0	39	Haut rosig, keine Ödeme, keine Infektzeichen, guter AZ, Leber u. Milz normal; 2x5 Tr. Lanicor/Tag	Aortenisthmusstenose
23)B.C.	♀	10;7	0,434	0,046	9,43	0,050	0,020	2,5	90,6 A.fem.	13,8	40	keine Cyanose, cardial unauffällig, keine Infekt-zeichen, guter AZ, Leber u. Milz normal	Aortenstenose (subvalvulär)
24)R.R.	♂	4;9	0,633	0,044	14,38	0,402	0,178	2,25	97,7 Li-Vorh.	13,5	36	Haut rosig, cardial unauffällig, guter AZ, keine Infektzeichen	L-TGA mit geringem li-re Shunt
25)S.F.	♂	11;7	0,506	0,036	14,05	0,012	0,014	0,857	100 Li-Vorh.	15,0		Haut rosig, cardial unauffällig, guter AZ, Leber u. Milz normal	Mitralinsuffizienz, geistige Behinderung
26)S.I.	♀	0;8	0,542	0,025	21,68	0,575	0,169	3,40	95,7 Li.Ventr.	10,5		keine Cyanose, keine Insuffizienzzeichen, guter AZ, keine Infekte, Leber u. Milz normal	Aortenbogenanomalie
1b) Nichtzyanotische mit Zusatzerkrankung													
27)D.M.	♂	2;8	0,829	0,053	15,64	0,202	0,065	3,38	96 Aorta	12,1	31	keine Cyanose, keine Ödeme, mäßig dystroph, Leber 4 cm u.Rb., Milz normal, mehrfach fieberhafte Infekte, bei Entnahme 38,4°C; 9 Tr. Lanicor/Tag	VSD, pulmonale Druckerhöhung, Aortenisthmusstenose,Zust.n.Ductus-Durchtrennung u.Stenosenresektion AV-Block
28)G.R.	♂	12;2	0,295	0,028	10,53	0,329	0,087	3,78	96 Aorta	12,4	32	Haut rosig, cardial unauffällig, guter AZ, Leber u. Milz normal, Zust. n. bakt. Endocarditis, bei Entnahme 38,1°C, 2maliges Erbrechen durch lokalen Infekt; kein Endokarditisrezidiv	VSD + PS, Zust. n. bakt. Endo-carditis, li-re Shunt
29)K.M.	♂	0;10	0,283	0,025	11,32	0,345	0,154	2,24	95,9 Li.Ventr.	12,8	35	Haut rosig, cardial unauffällig, guter AZ, Leber 3 cm u. Rb., Milz normal; 2x3 Tr. Lanicor/Tag; am Entnahmetag 38,8°C Fieber	VSD + PS (valvulär), li-re Shunt
30)W.G.	♂	7;2	1,430	0,071	20,14	0,571	0,269	2,12	97,7 Li.Vorh.	13,5		Haut rosig, cardial unauffällig, Leber u. Milz normal 15 Tr. Lanicor/Tag, mehrfach hochfieberhafte Infekte, Tonsillektomie	Fallot'sche Tetralogie,Zust.n. Korrektur, (Erweiterung d.Ausfluß-bahn d.re Ventr., VSD-Verschluß) komb. Pulmonalvitium
31)P.A.	♂	3;4	2,598	0,097	26,78	1,030	0,416	2,47	100 Li.Vorh.	11,5	33	Haut rosig, cardial unauffällig, Leber u. Milz normal, bei Entnahme 37,8°C Fieber	PS + VSD (hämodynamisch unbedeutend)
32)K.N.	♀	4;8	1,417	0,093	15,23	0,695	0,292	2,38	96 Aorta	11,8	33	keine Cyanose, cardial unauffällig, guter AZ, Leber 2 cm u. Rb., Milz am Rb., bei Entnahme 37,8°C Fieber	L-TGA, VSD, pulmonale Druckerhöhung, li-re Shunt

Fortsetzung Tabelle 3

Proband	Geschl.	Alter Jahre	Lactat mM	Pyruvat mM	L/P	3-Hydr.-butyrat mM	Acet-acetat mM	B/A	Sätt. $\%O_2$ Gefäß	Hb g/100 ml	Hkt %	klin. Befund	Diagnose
2a) Zyanotische ohne Zusatzerkrankung													
33)C.T.	♀	1;0	0,910	0,083	10,96	0,028	0,013	2,15	75,3 A.fem.	16,4	43	Lippen- u. Akrocyanose, keine Ödeme, ausreichender AZ, Leber 1cm u. Rb., Milz normal; 6 Tr. Lanicor/Tag, Anfälle mit Cyanose	Fallot'sche Tetralogie (PS + VSD), M. Down
34)D.G.	♂	1;5	0,355	0,040	8,87	0,031	0,012	2,58	86,4 A.fem.	18,5	50	Akrocyanose, befriedigender AZ, Leber anstoßend, Milz normal, schwere cyanotische Anfälle	Fallot'sche Tetralogie (PS + VSD)
35)K.G.	♂	1;3	0,494	0,030	16,46	0,185	0,054	3,42	66 A.fem.	14,4	45	Cyanose von Akren u. Schleimhäuten, keine Ödeme, Leber u. Milz normal, ausreichender AZ	Fallot'sche Tetralogie (PS + VSD), psychomotorische Retardierung, Mikrocephalie, Korrektur einer Analatresie
36)R.A.	♀	7;8	0,621	0,041	15,14	0,337	0,142	2,37	92,9 Li.Ventr.	19,6	56	allgemeine Cyanose, keine Ödeme, Uhrglasnägel, Leber u. Milz normal	Fallot'sche Tetralogie (PS + VSD)
37)A.R.	♂	1;4	0,259	0,021	12,33	0,149	0,053	2,81	63,8 Aorta	24,6	69	tiefe Cyanose, mäßig dystroph, beginnende Uhrglasnägel, ausreichender AZ, Leber u. Milz normal; 2x3 Tr. Lanicor/Tag	TGA + ASD + VSD, Verdacht auf PS
38)F.B.	♂	1;1	0,512	0,031	16,51	0,052	0,025	2,08	70,7 Aorta	15,8		Subcyanose der Akren u. Lippen, cardial sonst unauffällig, guter AZ, Leber 1-2cm u. Rb., Milz normal	TGA + VSD, Zust. n. Ballon-Atrioseptostomie
39)H.K.	♂	6;9	0,549	0,043	12,76	1,023	0,026	39,34	100 Li.Vorh.	15,7		Akrocyanose, keine Ödeme, Leber u. Milz normal, RR peripher; 95/65	TGA, Zust.n. Blalock-Hanlon u. Mustard, Rest VSD, pulmonale Druckerhöhung
40)S.S.	♀	0;9	0,308	0,029	10,62	0,136	0,064	2,12	73 A.fem.	22,0	53	allgemeine Cyanose, keine Ödeme, Leber 4 cm u. Rb, Milz normal, ausreichender AZ; 4 Tr. Lanicor/Tag	TGA, VSD, PDA, Krampfanfälle unklarer Genese
41)H.N.	♀	2;0	0,368	0,040	9,20	0,436	0,162	2,69	74,7 Aorta	17,2		Akrocyanose, befriedigender AZ, Leber u. Milz normal, Untergew., häufige Anfälle mit Akro- u. Lippencyanose; 7 Tr. Lanicor/Tag	PS+VSD+ASD+PDA, Verdacht auf AV-Kanal, re.-liegender Aortenbogen, M. Down
42)K.K.	♀	1;2	0,500	0,038	13,15	0,370	0,171	2,16	54 Aorta	22,8	63	Ausgeprägte Cyanose, erhebliche Dystrophie, ausreichender AZ, Leber und Milz normal	PS(valv.+infund.), doppelter Aortenbogen, re. descendierende Aorta, Zust. n. pass. Hyperthyreoidismus, stat.-mot. Retard
43)T.M.	♂	10;11	0,603	0,050	12,06	0,134	0,067	2,0	86,5 A.fem.	16,7	49	Subcyanose der Akren u. Lippen, keine Ödeme, guter AZ, Leber u. Milz normal	L-TGA, PS(valv.+infund.)+VSD, situs inversus totalis
2b) Zyanotische mit Zusatzerkrankung													
44)K.S.	♀	2;0	0,350	0,039	8,97	0,734	0,237	3,09	98 Li.Vorh.	16,2	49	Allgemeine Cyanose, keine Ödeme, Leber u. Milz normal, am Entnahmetag 38,6°C Fieber, Puls 150/Min., RR re Ventr. 85/0 mm Hg, RR li Ventr.: 85/0 mm Hg	PS+VSD, re.-liegender Aortenbogen, inkompletter Rechtsschenkelblock
45)P.A.	♂	2;7	0,687	0,049	14,02	0,527	0,208	2,53	93 Aorta	14,1	41	Subcyanose, befriedigender AZ, Leber 7cm u. Rb, Milz normal, während des stat. Aufenthaltes Rhinobronchitis mit starker Leistungsmind., bei Entnahme 37,6°C Fieber; 3x4 Tr. Lanicor/Tag	TGA, PS + VSD, Tricuspidalatresie, Zust. n. Anlegen einer Pott'schen Anastomose
46)V.R.	♂	11;4	0,796	0,060	13,26	0,373	0,112	3,33	87 A.fem.	14,5	37	Haut blaß, guter AZ, Leber u. Milz normal, häufige Infekte, bei Entnahme 37,7°C Fieber; 2x10 Tr. Lanicor/Tag	TGA, PS, Zust. n. Mustard-Op
47)G.R.	♂	2;10	1,327	0,081	16,38	1,323	0,517	2,55	72,5 Re.Ventr.	16,8	50	generalisierte Cyanose, keine Ödeme, Leber u. Milz normal, deutliche Uhrglasnägel, befriedigender AZ, engstehende Augen, vorstehender Unterkiefer, bei Entnahme 37,8°C Fieber	double-outlet d. re. Ventrikels, anteponierte Aorta, PS

Tabelle 4

Gruppe IV = Kinder mit Stoffwechselveränderungen

Proband	Alter Jahre	Geschl.	Lactat mM	Pyruvat mM	L/P	3-Hydroxy-butyrat mM	Acet-acetat mM	B/A	Diagnose
1)F.N.	0;6	♀	1,133	0,052	21,78	0,059	0,040	1,47	PKU; Phenylalanin 33 mg%
2)P.G.	1;8	♂	0,0667	0,038	17,55	0,332	0,136	2,44	" ; " 21 mg%
3)P.S.	0;8	♂	0,504	0,049	10,28	0,333	0,169	1,97	" ; " 36 mg%
4)R.A.	1;3	♀	2,490	0,089	27,97	0,737	0,307	2,40	" ; " 13 mg%
5)T.I.	1;3	♂	1,628	0,070	23,25	1,482	0,586	2,52	" ; " 7,43 mg% + Pharyngitis, Fieber
6)Y.G.	3;9	♀	1,447	0,063	22,96	0,809	0,370	2,18	PKU; Phenylalanin 25 mg%
7)Y.G.	1;9	♂	0,880	0,057	15,43	0,265	0,172	1,54	" ; " 28 mg%
8) A.O.	7;8	♀	0,428	0,025	17,12	0,149	0,066	2,25	Glomerulonephritis + Pneumonie, Fieber
9)B.S.	9;6	♂	0,410	0,056	7,32	0,559	0,297	1,88	Glomerulonephritis, Makrohämatu., Fieber
10)H.S.*	10;4	♀	0,958	0,065	14,73	0,271	0,120	2,25	Glomerulonephritis, Fieber
11)D.E.	13;11	♀	0,241	0,032	7,53	0,759	0,294	2,58	Harnwegsinfekt, Fieber
12)F.D.	10;1	♂	0,265	0,030	8,83	0,184	0,047	3,91	Harnwegsinfekt, Fieber
13)H.G.	15;4	♂	2,316	0,036	64,33	0,158	0,076	2,07	Pyelonephritis, Schrumpfniere, renaler Hochdruck
14)M.S.*	5;4	♂	0,488	0,047	10,38	0,313	0,122	2,56	nephrotisches Syndrom, starke Ödeme
15)B.C.	11;8	♀	0,476	0,051	9,33	0,010	0,015	0,66	Unterschenkelfraktur

Fortsetzung Tabelle 4

Proband	Alter Jahre	Geschl.	Lactat mM	Pyruvat mM	L/P	3-Hydroxy-butyrat mM	Acet-acetat mM	B/A	Diagnose
16)G.G.	13;9	♂	0,386	0,042	9,19	0,170	0,065	2,61	offene Unterarmfraktur, Knieprellung
17)H.D.	9;5	♀	0,494	0,038	13,0	0,178	0,082	2,17	Unterarmfraktur
18)K.D.	8;4	♂	0,445	0,036	12,36	0,129	0,064	2,01	Tibiafraktur
19)P.B.	6;9	♂	0,494	0,030	16,46	0,633	0,279	2,26	Kniegelenkserguß
20)S.M.	13;8	♂	0,699	0,034	20,55	0,040	0,033	1,21	Unterschenkelfraktur
21)S.M.	11;2	♀	0,895	0,084	10,65	0,259	0,134	1,93	acetonämisches Erbrechen
22)R.M.	15;4	♀	1,423	0,045	31,62	0,364	0,040	9,10	mitochondriale Myopathie
23)W.M.	1;1	♂	1,006	0,083	12,12	1,214	0,750	1,61	Glykogenose VI, Hepatosplenomegalie
24)F.S.	1;10	♂	0,904	0,064	14,12	0,803	0,229	3,50	Pertussisinfektion, Dystrophie nach Nahrungsverweigerung, psychische Retardierung
25)K.R.	14;2	♀	0,392	0,023	17,04	0,329	0,147	2,23	Adipositas, Reduktionskost
26)F.T.	7;8	♂	0,790	0,055	14,36	0,053	0,015	3,53	unklarer Schwachsinn, psychomotorische Retardierung, Krampfanfälle
27)F.V.	3;2	♂	0,964	0,061	15,80	0,409	0,153	2,67	unklarer Schwachsinn, psychomotorische Retardierung, Krampfanfälle

Tabelle 5

Bestimmung der Substrat-Konzentrationen in Standardlösungen zur Kontrolle der Meßmethode

Sollwert mM	Istwert mM n = 5 (Mittelwert, Standardabweichung)	Istwert in % d. Sollwert
a) Pyruvat		
0,040	0,052 ± 0,003	130,0
0,080	0,088 ± 0,004	110,0
0,120	0,119 ± 0,007	99,1
0,160	0,151 ± 0,008	94,3
0,200	0,199 ± 0,004	99,5
0,240	0,226 ± 0,006	94,1
		$\bar{x}$ = 104,5 ± 13,7
b) 3-Hydroxybutyrat		
0,040	0,043 ± 0,003	107,5
0,080	0,086 ± 0,003	107,5
0,120	0,133 ± 0,004	110,8
0,160	0,173 ± 0,003	108,1
0,200	0,207 ± 0,007	103,5
0,240	0,231 ± 0,009	96,2
		$\bar{x}$ = 105,6 ± 5,16

Fortsetzung Tabelle 5

Sollwert mM	Istwert mM n = 5 (Mittelwert, Standardabweichung)	Istwert in % d. Sollwert
c) Acetacetat		
0,040	0,040 ± 0,002	100,0
0,080	0,075 ± 0,004	93,7
0,120	0,117 ± 0,003	97,5
0,160	0,146 ± 0,002	91,2
0,200	0,186 ± 0,004	93,0
0,240	0,227 ± 0,002	94,5
		$\bar{x}$ = 94,9 ± 3,2
Sollwert mM	Istwert mM n =16 (Mittelwert, Standardabweichung)	Istwert in % d. Sollwert
d) Lactat		
3,56 - 4,36 ($\bar{x}$ = 3,96)	3,896 ± 0,229	98,3

Tabelle 6

Konzentrationsbestimmung von Lactat, Pyruvat, 3-Hydroxybutyrat und Acetacetat aus jeweils einem Testansatz im Abstand von 15 Minuten; kontrolliert werden sollte eine mögliche Konzentrationsänderung pro Zeiteinheit

Zeit in Minuten	Lactat mM	Pyruvat mM	3-Hydroxybutyrat mM	Acetacetat mM
0	0,820	0,155	0,199	0,108
15	0,796	0,146	0,201	0,108
30	0,796	0,145	0,194	0,108
45	0,899	0,134	0,186	0,114
60	0,893	0,148	0,242	0,112
75	0,868	0,144	0,185	0,121
90	0,850	0,145	0,190	0,117
105	0,814	0,145	0,192	0,113
120	0,820	0,144	0,178	0,114
135	0,838	0,146	0,186	0,111

Tabelle 7

Mittelwerte und Standardabweichungen der logarithmierten Meßwerte für Lactat, Pyruvat, 3-Hydroxybutyrat und Acetacetat in Bezug zu den einzelnen Gruppen (in log mM);
in Klammern die Konzentrationsbereiche in nummerischen Zahlen und der delogarithmierte Mittelwert ($\bar{x}'$ errechnet aus lg $\bar{x}$)

	Gruppe	Lactat lg mM (mM)	Pyruvat lg mM (mM)	3-Hydroxybutyrat lg mM (mM)	Acetacetat lg mM (mM)
I	(Erwachsene)	-0,296 ±0,212 (0,310-0,824 $\bar{x}'$ = 0,506)	-1,436 ±0,148 (0,026-0,052 $\bar{x}'$ = 0,037)	-1,611 ±0,274 (0,013-0,046 $\bar{x}'$ = 0,024)	-2,005 ±0,342 (0,004-0,022 $\bar{x}'$ = 0,010)
II	(Kinder-Normalkollektiv)	-0,171 ±0,173 (0,453-1,005 $\bar{x}'$ = 0,675)	-1,362 ±0,161 (0,030-0,063 $\bar{x}'$ = 0,043)	-1,485 ±0,313 (0,016-0,067 $\bar{x}'$ = 0,033)	-1,873 ±0,433 (0,005-0,036 $\bar{x}'$ = 0,013)
IIa	(Kinder mit gut behandelter PKU)	-0,135 ±0,272 (0,392-1,371 $\bar{x}'$ = 0,733)	-1,310 ±0,178 (0,033-0,074 $\bar{x}'$ = 0,049)	-1,400 ±0,224 (0,024-0,067 $\bar{x}'$ = 0,040)	-1,831 ±0,391 (0,006-0,036 $\bar{x}'$ = 0,015)
III	(Kinder mit Herzfehlern)				
	1a) nichtzyanotische ohne Zusatzerkrankung	-0,259 ±0,193 (0,353-0,859 $\bar{x}'$ = 0,551)	-1,385 ±0,157 (0,029-0,059 $\bar{x}'$ = 0,041)	-0,895 ±0,752 (0,023-0,719 $\bar{x}'$ = 0,127)	-1,244 ±0,656 (0,013-0,258 $\bar{x}'$ = 0,057)
	1b) nichtzyanotische mit Zusatzerkrankung	-0,073 ±0,393	-1,270 ±0,256	-0,338 ±0,256	-0,757 ±0,318

Fortsetzung Tabelle 7

Gruppe	Lactat lg mM (mM)	Pyruvat lg mM (mM)	3-Hydroxybutyrat lg mM (mM)	Acetacetat lg mM (mM)
III 1b) nichtzyanotische mit Zusatzerkrankung	(0,342-2,089 $\bar{x}'$ = 0,845)	(0,030-0,097 $\bar{x}'$ = 0,054)	(0,255-0,828 $\bar{x}'$ = 0,459)	(0,084-0,364 $\bar{x}'$ = 0,175)
2a) zyanotische ohne Zusatzerkrankung	-0,328 ±0,155	-1,418 ±0,152	-0,809 ±0,490	-1,300 ±0,409
	(0,329-0,671 $\bar{x}'$ = 0,470)	(0,027-0,054 $\bar{x}'$ = 0,038)	(0,050-0,480 $\bar{x}'$ = 0,155)	(0,020-0,129 $\bar{x}'$ = 0,050)
2b) zyanotische mit Zusatzerkrankung	-0,148 ±0,238	-1,258 ±0,134	-0,179 ±0,234	-0,636 ±0,272
	(0,411-1,230 $\bar{x}'$ = 0,711)	(0,041-0,075 $\bar{x}'$ = 0,055)	(0,386-1,135 $\bar{x}'$ = 0,662)	(0,124-0,433 $\bar{x}'$ = 0,231)
IV (Kinder mit Stoffwechselveränderungen)	-0,145 ±0,264	-1,327 ±0,159	-0,585 ±0,485	-0,938 ±0,435
	(0,390-1,315 $\bar{x}'$ = 0,716)	(0,033-0,068 $\bar{x}'$ = 0,047)	(0,085-0,794 $\bar{x}'$ = 0,260)	(0,042-0,314 $\bar{x}'$ = 0,115)
IVa(Kinder mit erhöhten Phenylalaninwerten)	-0,041 ±0,238	-1,237 ±0,118	-0,402 ±0,451	-0,711 ±0,376
	(0,635-1,901 $\bar{x}'$ = 1,099)	(0,044-0,076 $\bar{x}'$ = 0,058)	(0,140-1,119 $\bar{x}'$ = 0,396)	(0,082-0,462 $\bar{x}'$ = 0,195)

Tabelle 8

Lactat/Pyruvat- und 3-Hydroxybutyrat/Acetacetat-Quotienten

Gruppe	Lactat/Pyruvat	3-Hydroxybutyrat/Acetacetat
I (Erwachsene)	9,41 - 19,81	0,91 - 4,77
II (Kinder-Normalkollektiv)	11,84 - 20,58	1,14 - 3,40
IIa (Kinder mit gut behandelter PKU)	9,23- 24,35	1,38 - 4,62
III (Kinder mit Herzfehlern)		
1a) (nichtzyanotische ohne Zusatzerkrankung)	9,76 - 18,26	1,21 - 4,25
1b) (nichtzyanotische mit Zusatzerkrankung)	10,54 - 22,66	2,04 - 3,40
2a) (zyanotische ohne Zusatzerkrankung)	9,92 - 15,18	2,04 - 2,93
2b) (zyanotische mit Zusatzerkrankung)	10,06 - 16,24	2,48 - 3,26
IV (Kinder mit Stoffwechselveränderungen)	6,05 - 28,47	1,02 - 3,98
IVa (Kinder mit erhöhten Phenylalaninwerten)	14,01 - 25,75	1,64 - 2,50

Tabelle 9

Zusammenstellung der durchgeführten T^2-Tests; die jeweils miteinander verglichenen Gruppen sind durch ⟷ gegenübergestellt; signifikante Unterschiede zwischen 2 Gruppen sind mit > gekennzeichnet, wobei die jeweils links des Zeichens stehende Gruppe die im Mittel höheren Konzentrationen aufwies. In Klammern sind die entsprechenden p-Werte angegeben.

miteinander verglichene Gruppen	auf Signifikanz hinweisende p-Werte für:				L/P	B/A
	Lactat	Pyruvat	3-Hydroxy-butyrat	Acetacetat		
I ⟷ II	II > I $p < 0,05$	/	/	/	/	/
II ⟷ III_{1a}	/	/	III_{1a} > II ($p < 0,001$)	III_{1a} > II ($p < 0,001$)	/	/
II ⟷ III_{1b+2b}	/	/	III_{1b+2b} > II ($p < 0,001$)	III_{1b+2b} > II ($p < 0,001$)	/	/
III_{1a} ⟷ III_{2a}	/	/	/	/	/	/
III_{1a} ⟷ III_{1b+2b}	/	/	III_{1b+2b} > III_{1a} ($P < 0,05$)	III_{1b+2b} > III_{1a} ($p < 0,05$)	/	/
III_{1b} ⟷ III_{2b}	/	/	/	/	/	/
II ⟷ IV	/	/	IV > II ($p < 0,001$)	IV > II ($p < 0,001$)	/	/
II_a ⟷ IV_a	/	/	IV_a > II_a ($p < 0,001$)	IV_a > II_a ($p < 0,001$)	/	/

Bei der Bezeichnung der Gruppen bedeutet im einzelnen: I Erwachsene; II Kinder-Normalkollektiv; III1a Kinder mit nichtzyanotischen Herzfehlern ohne Zusatzerkrankung; III1b Kinder mit nichtzyanotischen Herzfehlern mit Zusatzerkrankung; III2a Kinder mit zyanotischen Herzfehlern ohne Zusatzerkrankung; III2b Kinder mit zyanotischen Herzfehlern mit Zusatzerkrankung; IV Kinder mit Stoffwechselveränderungen; IIa Kinder mit gut behandelter PKU; IVa Kinder mit erhöhten Phenylalaninwerten.

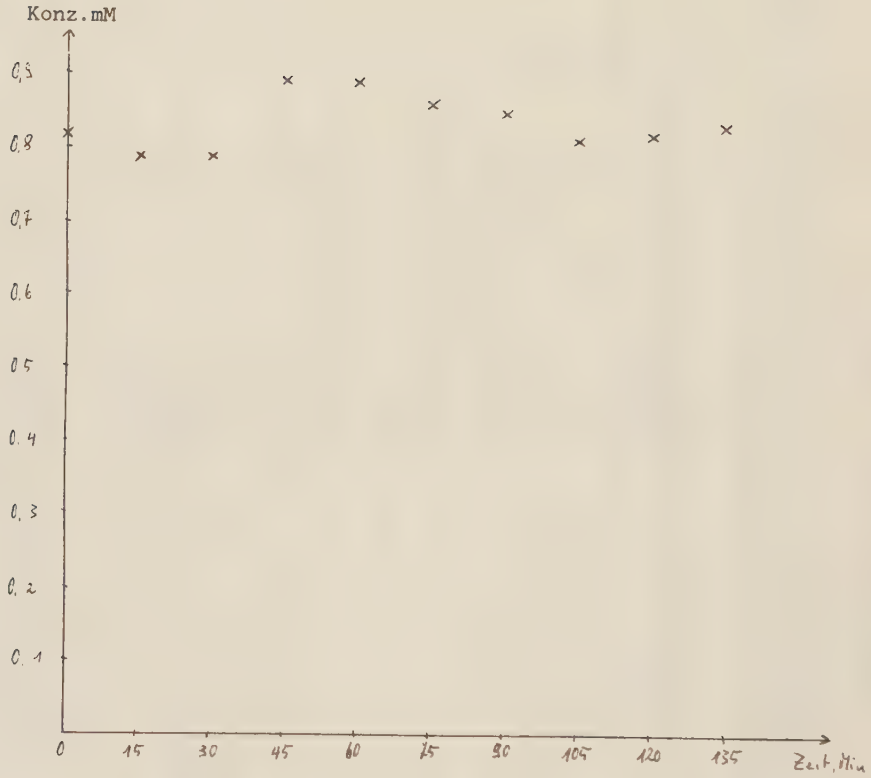


Abb. 4, Lactat-Konzentration pro Zeit

In einem Testansatz wurde im Abstand von je 15 Min. die Lactat-Konzentration bestimmt, um eine mögliche chemische Instabilität der Substanz als Ursache für Meßungenauigkeit auszuschließen.

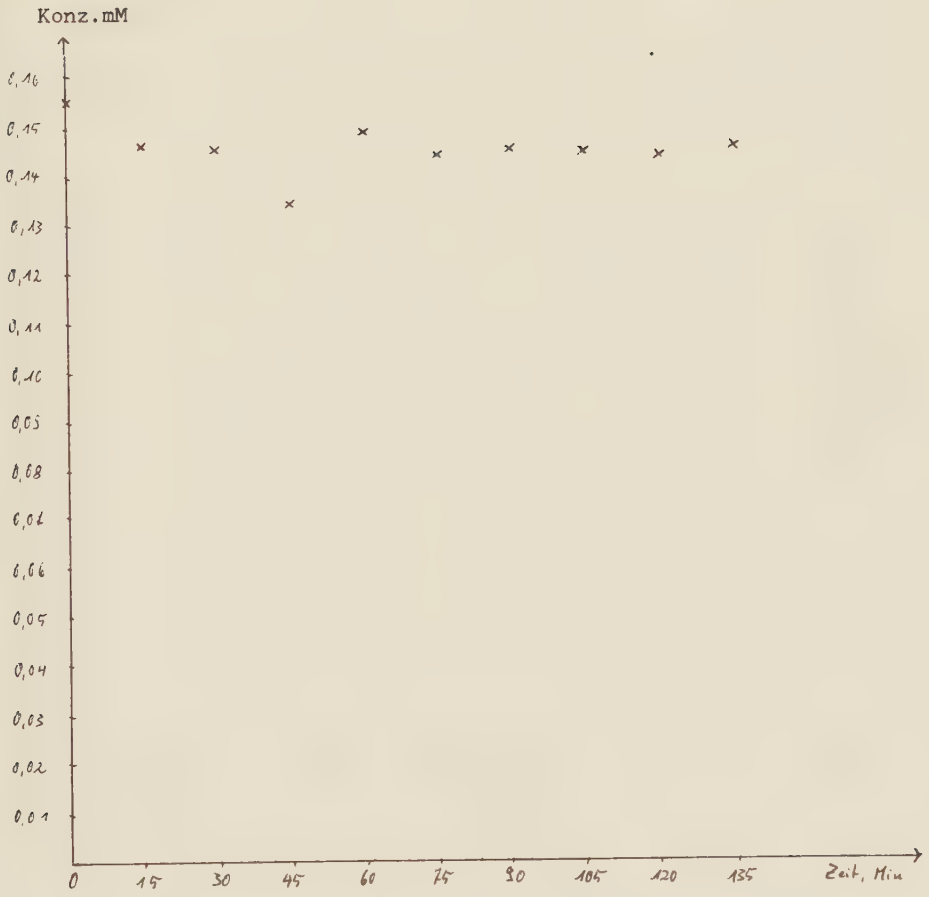


Abb. 5, Pyruvat-Konzentration pro Zeit

In einem Testansatz wurde im Abstand von je 15 Min. die Pyruvat-Konzentration bestimmt, um eine mögliche chemische Instabilität der Substanz als Ursache für Meßungenauigkeit auszuschließen.

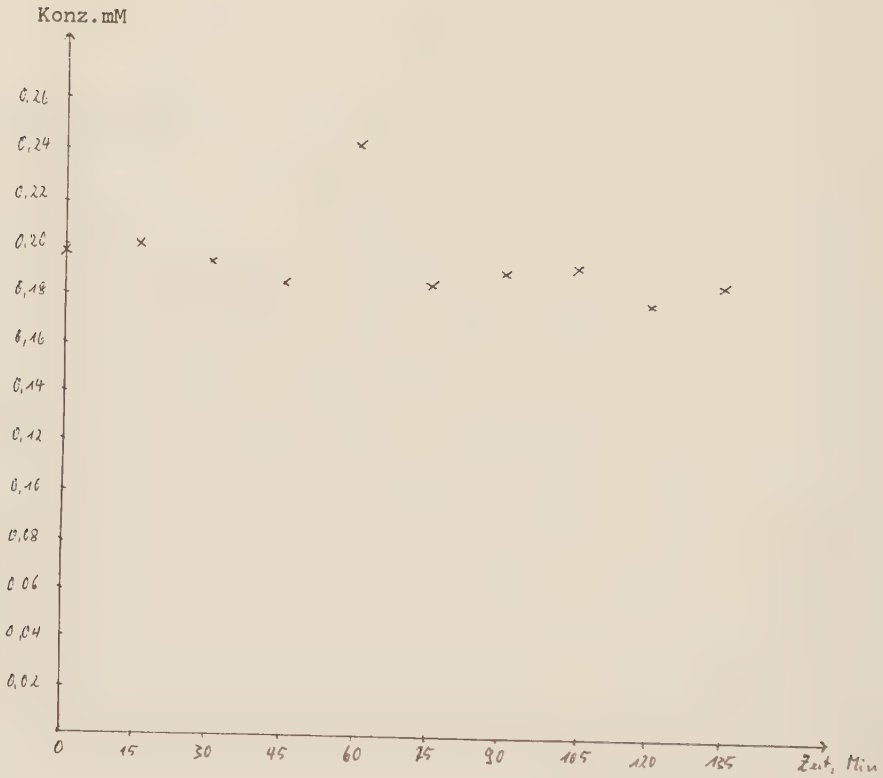


Abb. 6, 3-Hydroxybutyrat-Konzentration pro Zeit

In einem Testansatz wurde im Abstand von je 15 Min. die OH-Butyrat-Konzentration bestimmt, um eine mögliche chemische Instabilität der Substanz als Ursache für Meßungenauigkeit auszuschließen.

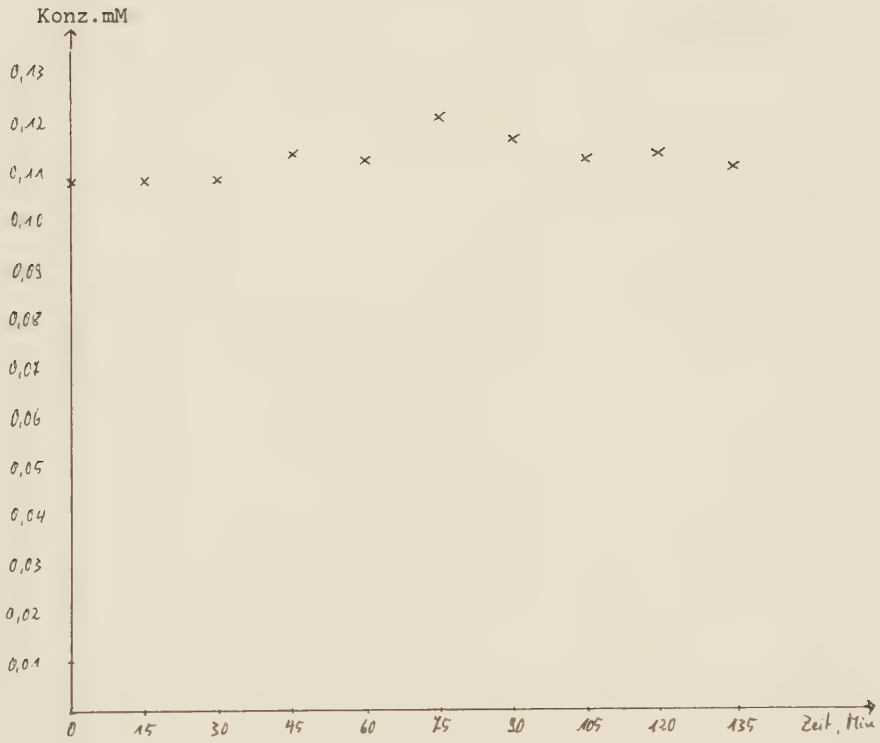


Abb. 7, Acetacetat-Konzentration pro Zeit

In einem Testansatz wurde im Abstand von je 15 Min. die Acetacetat-Konzentration bestimmt, um eine mögliche chemische Instabilität der Substanz als Ursache für Meßungenauigkeit auszuschließen.

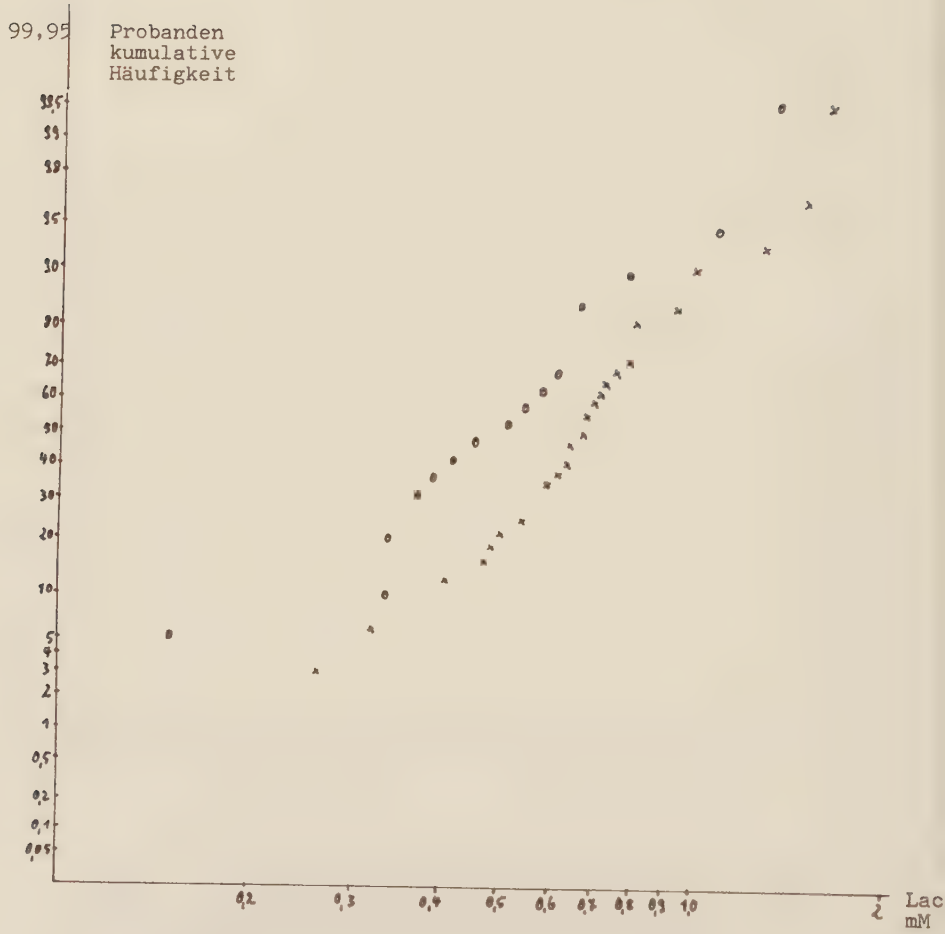


Abb. 8, Meßergebnisse für Lactat der Erwachsenen (ooo) und des Kinder-Normalkollektivs (xxx), aufgetragen auf ein Wahrscheinlichkeitsnetz mit logarithmisch aufgeteilter Abszisse.

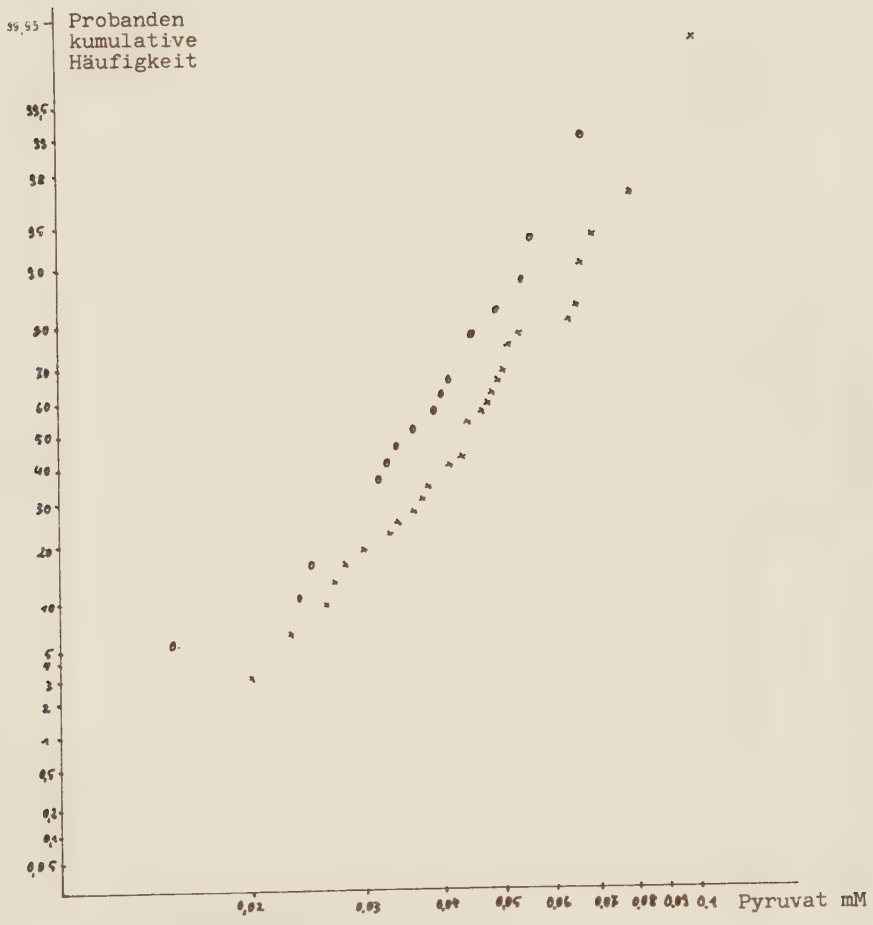


Abb. 9, Meßergebnisse für Pyruvat der Erwachsenen (ooo) und des Kinder-Normalkollektivs (xxx), aufgetragen auf ein Wahrscheinlichkeitsnetz mit logarithmisch aufgeteilter Abszisse.

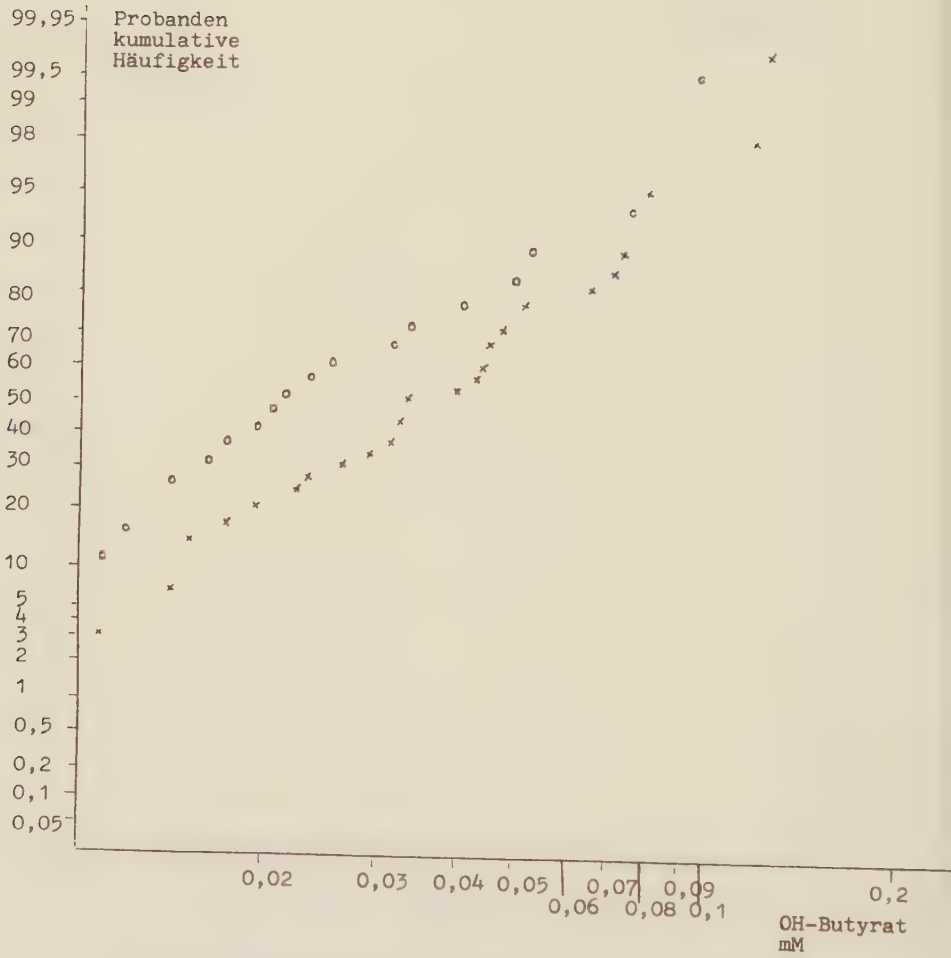


Abb. 10, Meßergebnisse für 3-Hydroxybutyrat der Erwachsenen (ooo) und des Kinder-Normalkollektivs (xxx), aufgetragen auf ein Wahrscheinlichkeitsnetz mit logarithmisch aufgeteilter Abszisse.

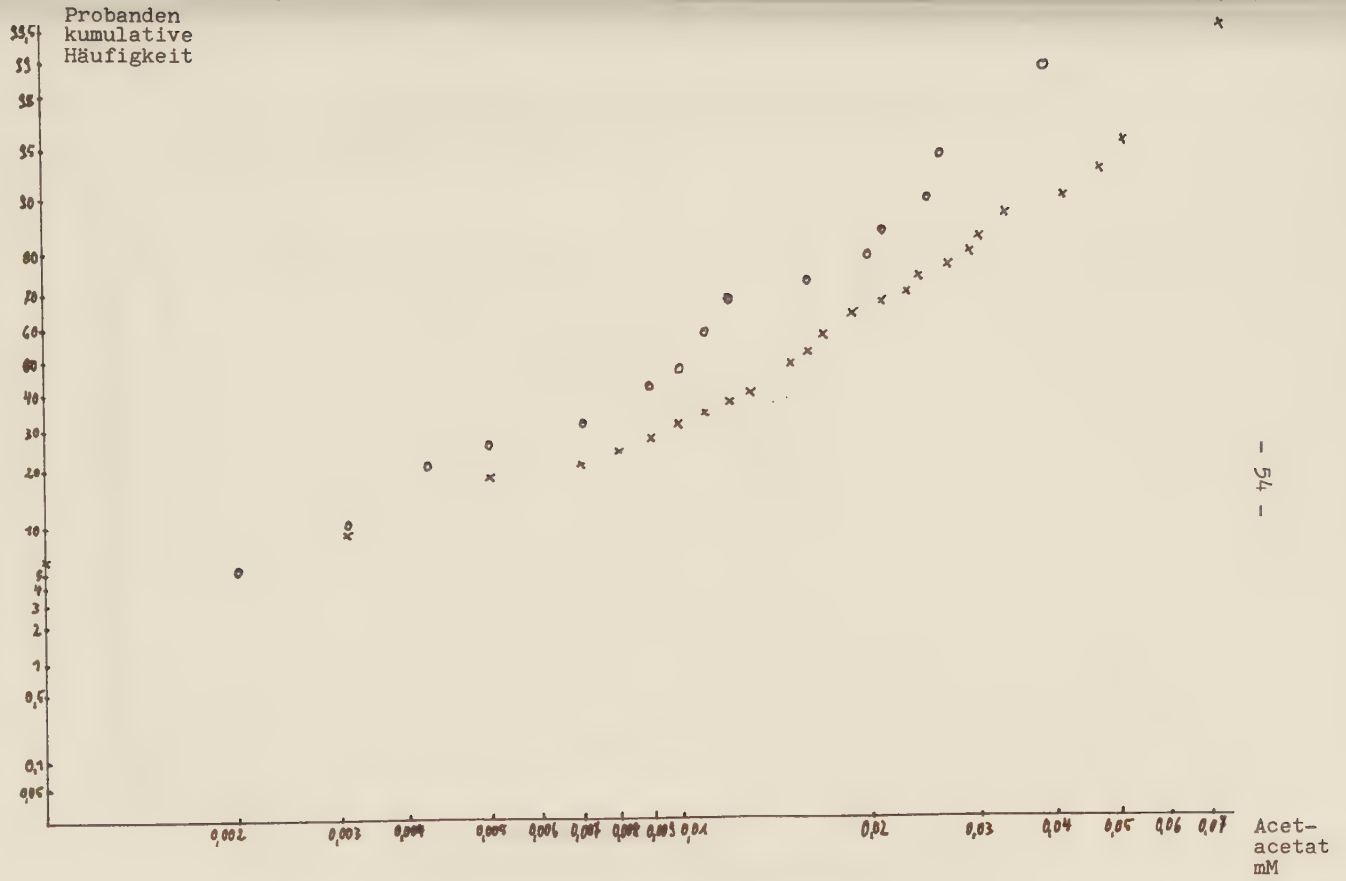


Abb. 11, Meßergebnisse für Acetacetat der Erwachsenen (ooo) und des Kinder-Normalkollektivs (xxx), aufgetragen auf ein Wahrscheinlichkeitsnetz mit logarithmisch aufgeteilter Abszisse.

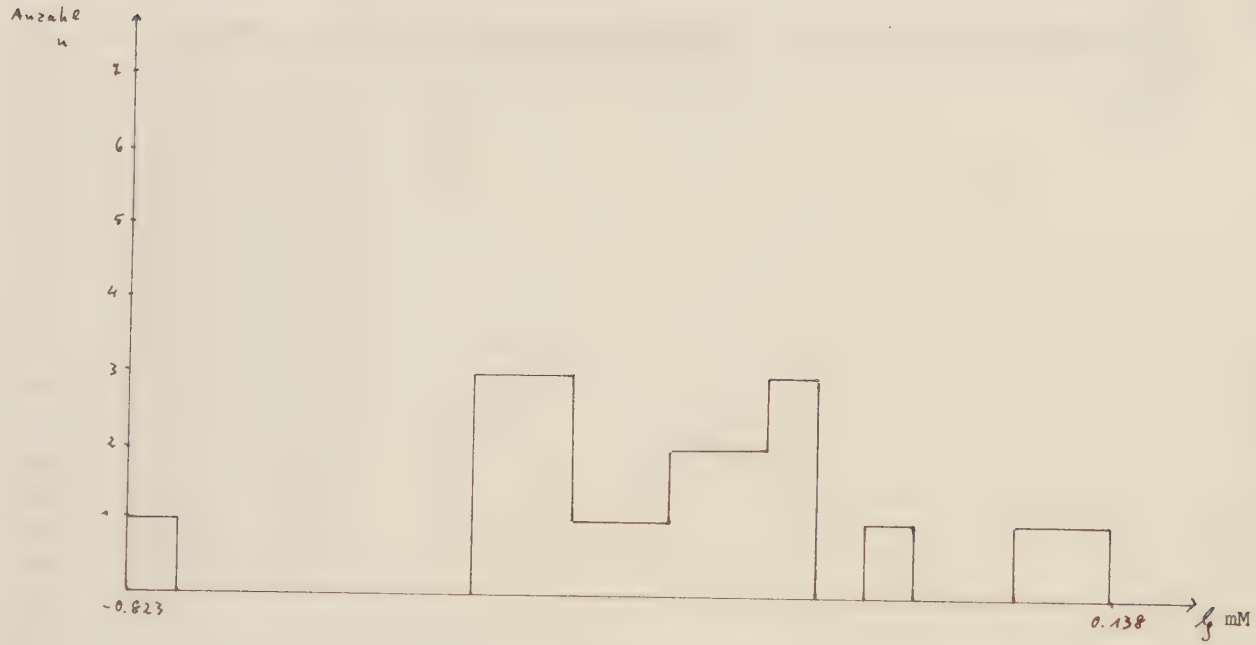


Abb. 12 Gruppe I: Erwachsene n = 19

Verteilungskurve der lg Lactat-Konzentrationen

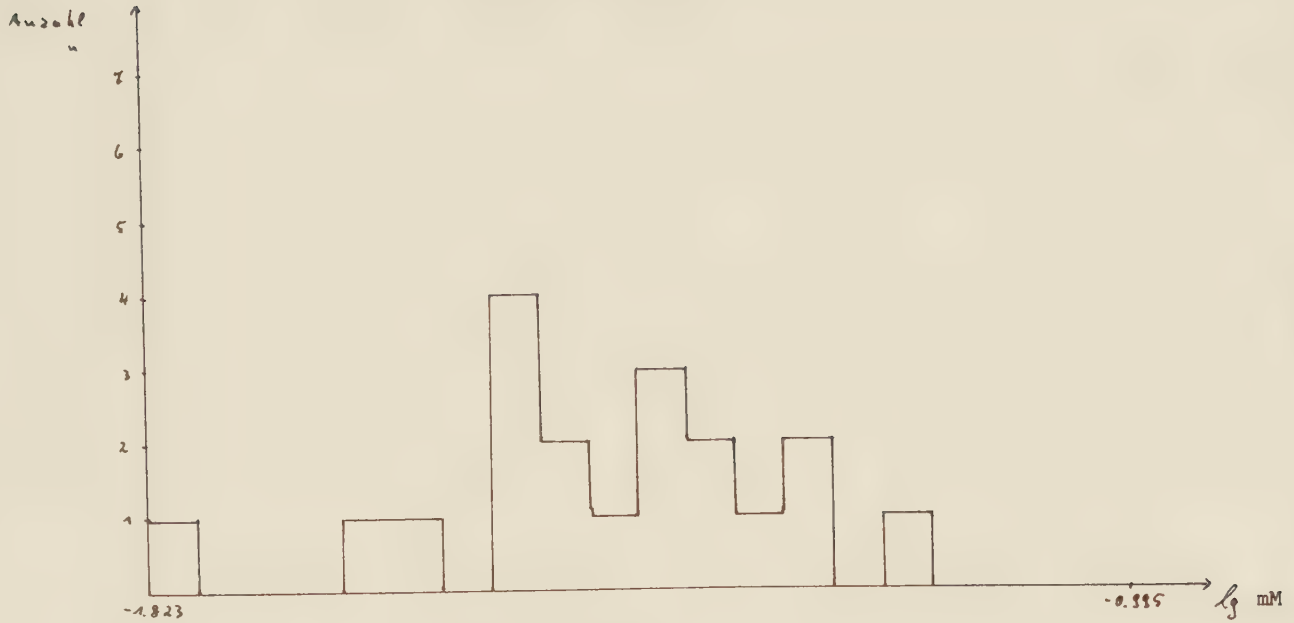


Abb. 13 Gruppe I: Erwachsene n = 19

Verteilungskurve der lg Pyruvat-Konzentrationen

Abb. 14 Gruppe I: Erwachsene n = 19

Verteilungskurve der lg 3-Hydroxybutyrat-Konzentrationen

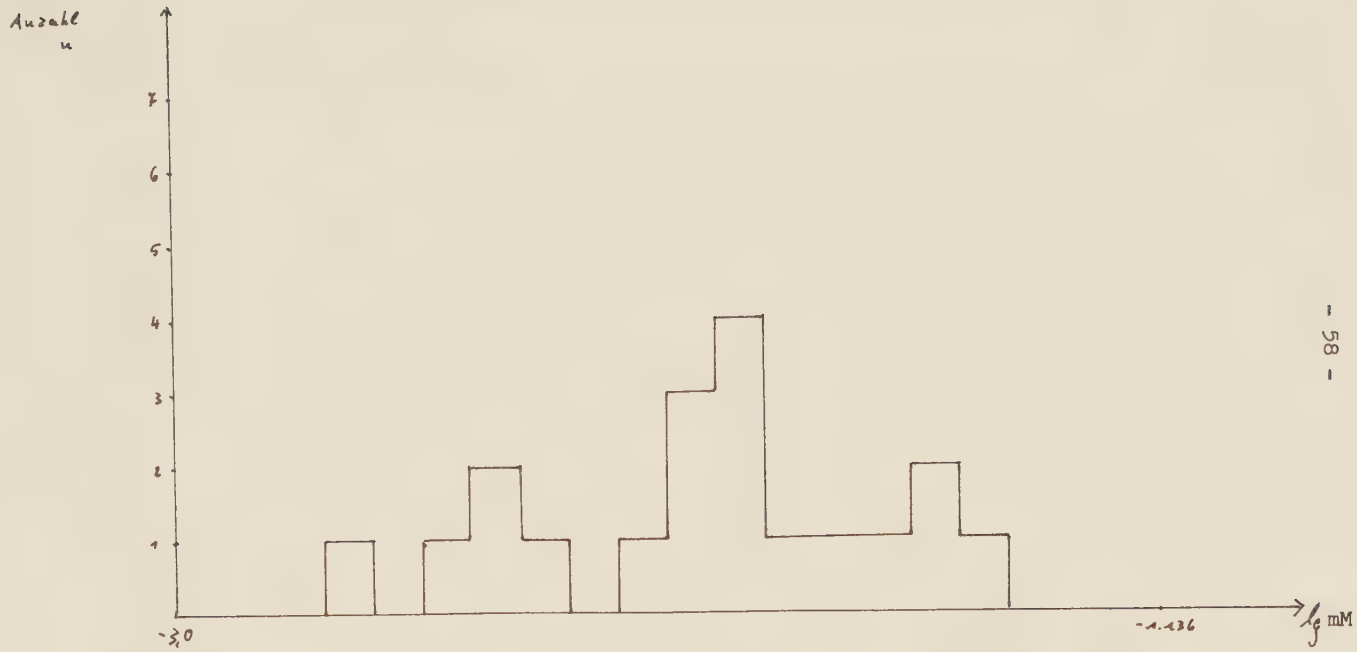


Abb. 15 Gruppe I: Erwachsene n = 19

Verteilungskurve der lg Acetacetat-Konzentrationen

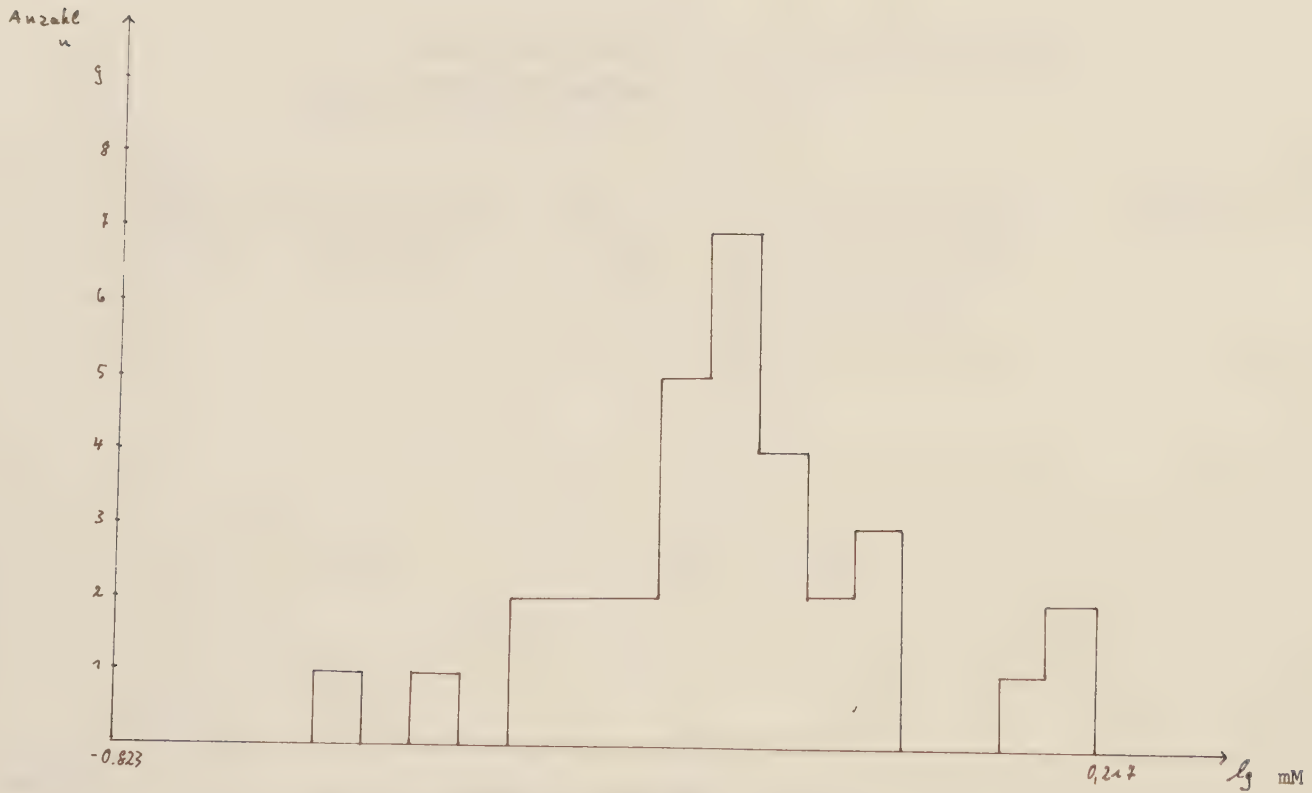


Abb. 16 Gruppe II: Kinder-Normalkollektiv n = 32

Verteilungskurve der lg Lactat-Konzentrationen

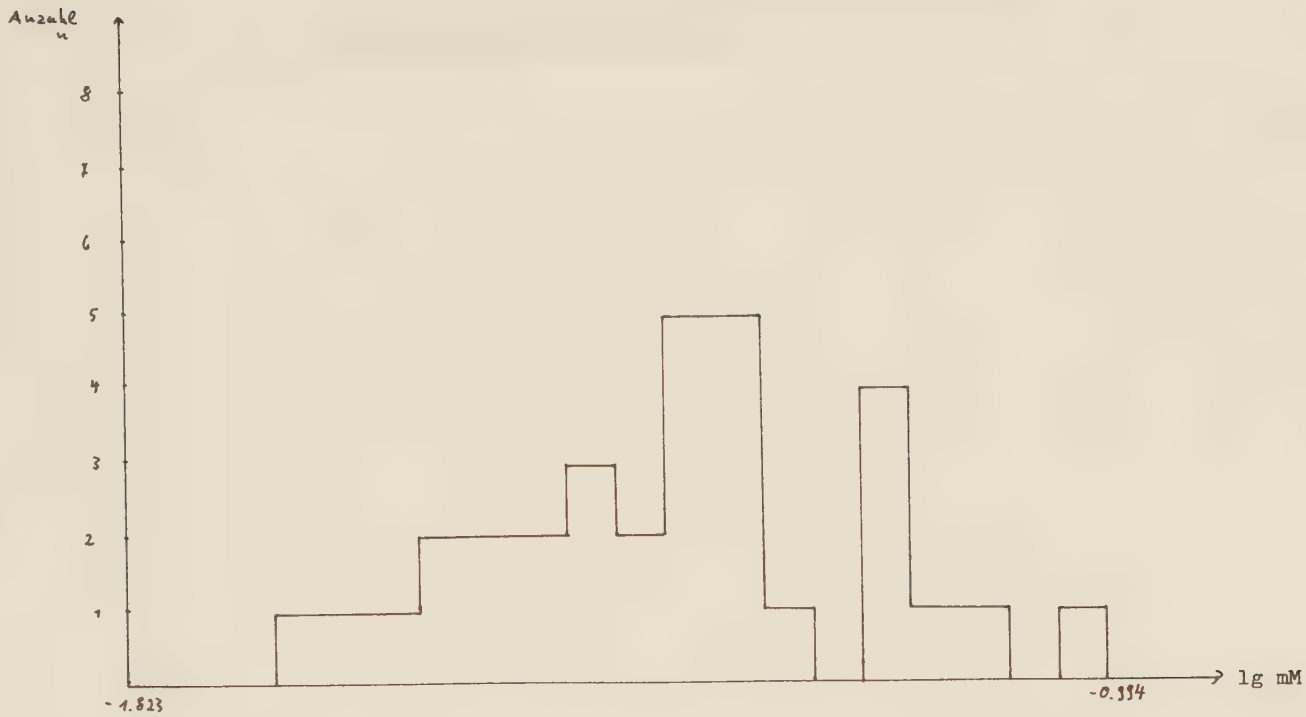


Abb. 17 Gruppe II: Kinder-Normalkollektiv n = 32

Verteilungskurve der lg Pyruvat-Konzentrationen

Abb. 18 Gruppe II: Kinder-Normalkollektiv n = 32

Verteilungskurve der lg 3-Hydroxybutyrat-Konzentrationen

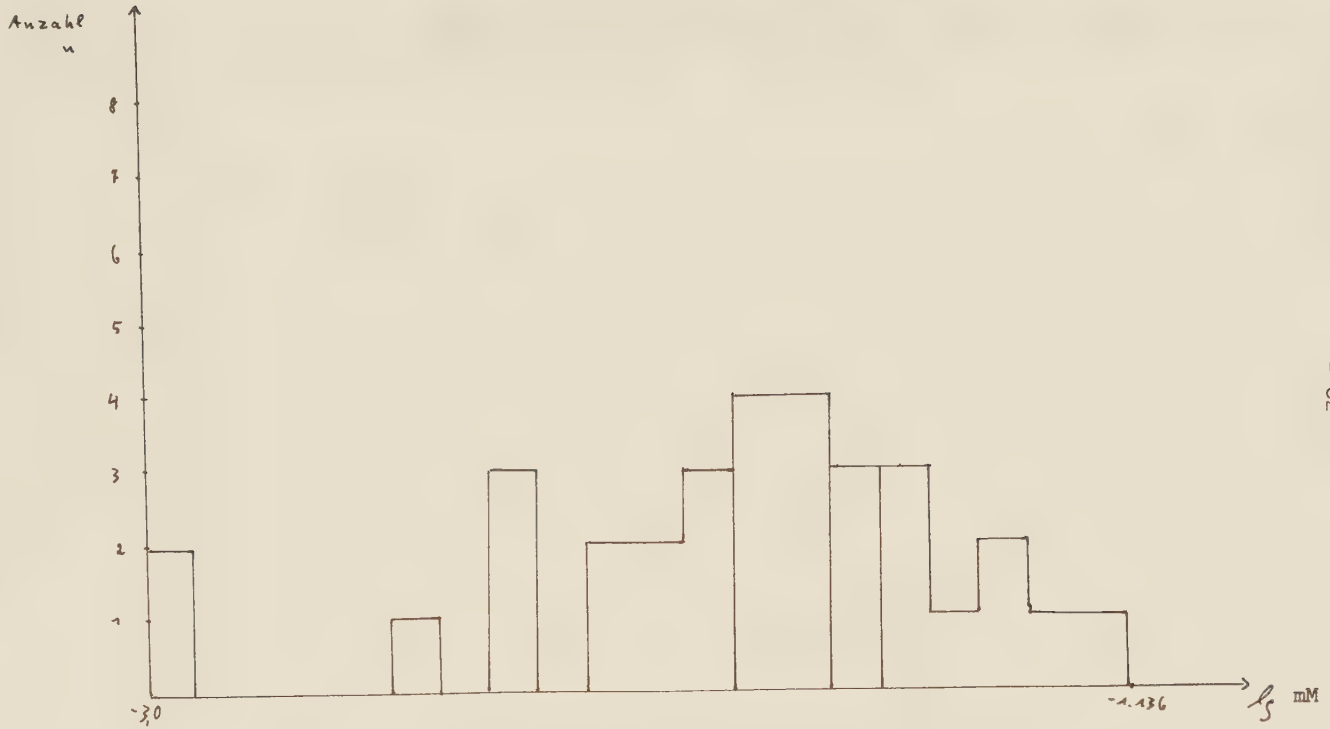


Abb. 19 Gruppe II: Kinder-Normalkollektiv n = 32

Verteilungskurve der lg Acetacetat-Konzentrationen

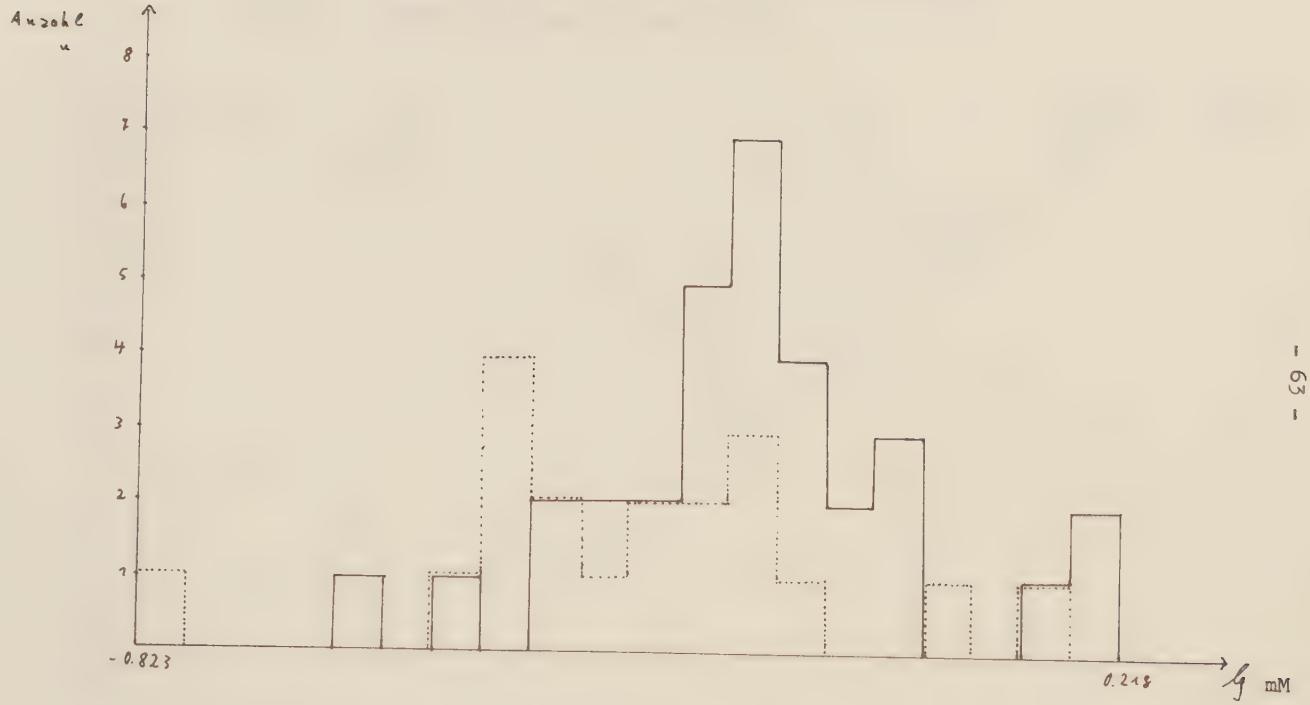


Abb. 20 Aufgetragen sind die lg Lactat-Konzentrationen in mM gegen die Anzahl der Probanden n

Gruppe II (Kinder Normalkollektiv) n = 32 ——————
" I (Erwachsene) n = 19 ....

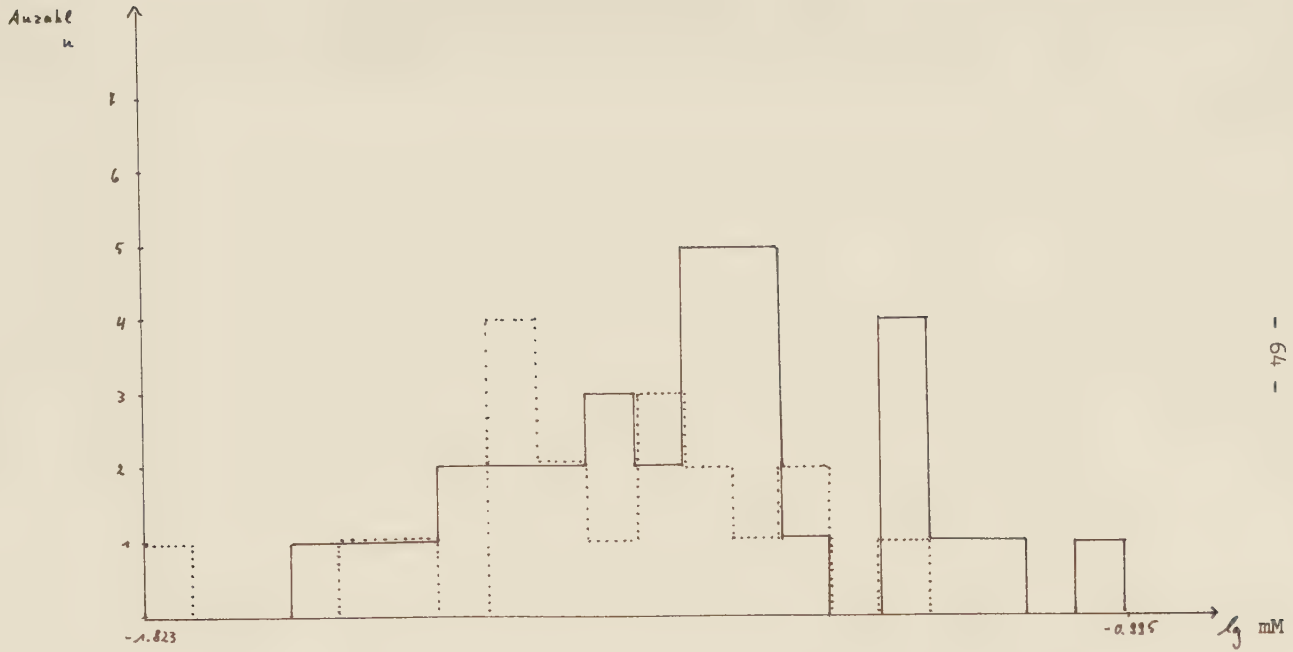


Abb. 21 Aufgetragen sind die lg Pyruvat-Konzentrationen in mM gegen die Anzahl der Probanden n

Gruppe II (Kinder-Normalkollektiv) n = 32 ——————
" I (Erwachsene) n = 19 .....

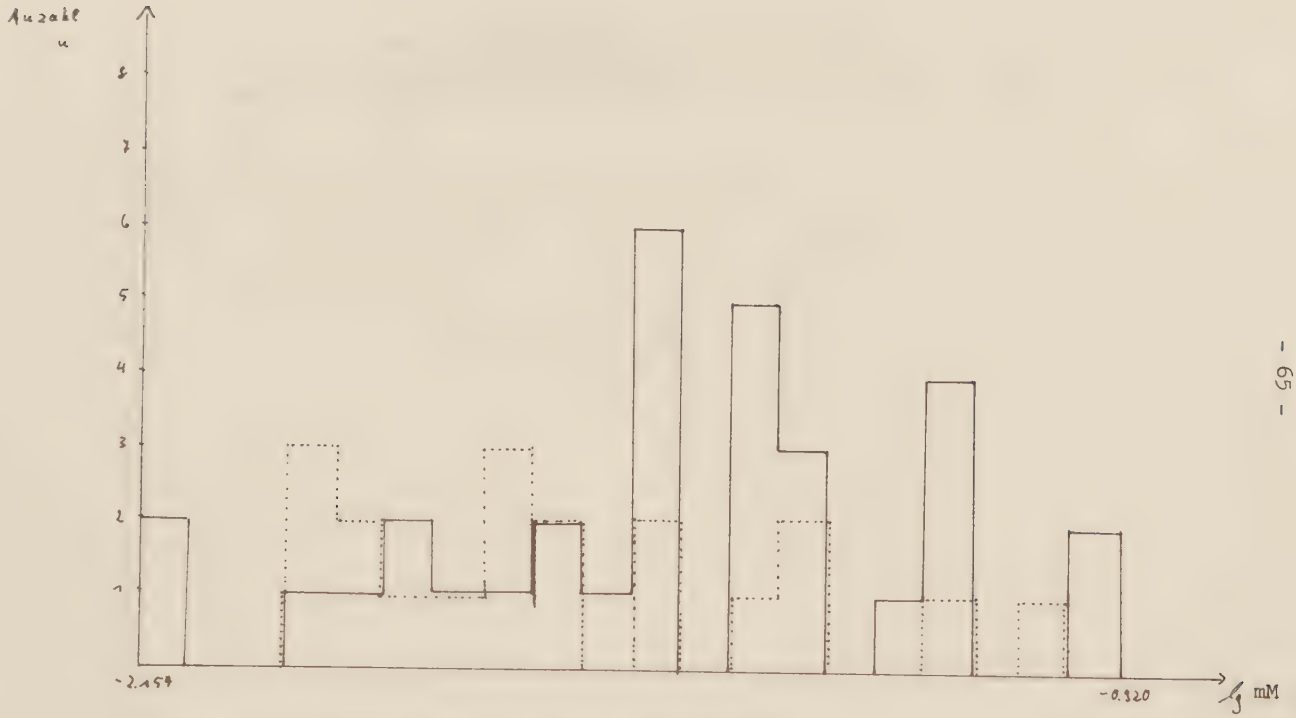


Abb. 22 Aufgetragen sind die lg 3-Hydroxybutyrat-Konzentrationen in mM gegen die Anzahl der Probanden n

Gruppe II (Kinder-Normalkollektiv) n = 32 ——
" I (Erwachsene) n = 19 .....

Abb. 23 Aufgetragen sind die lg Acetacetat-Konzentrationen in mM gegen die Anzahl der Probanden n

Gruppe II (Kinder-Normalkollektiv) n = 32 ——
" I (Erwachsene) n = 19 .....

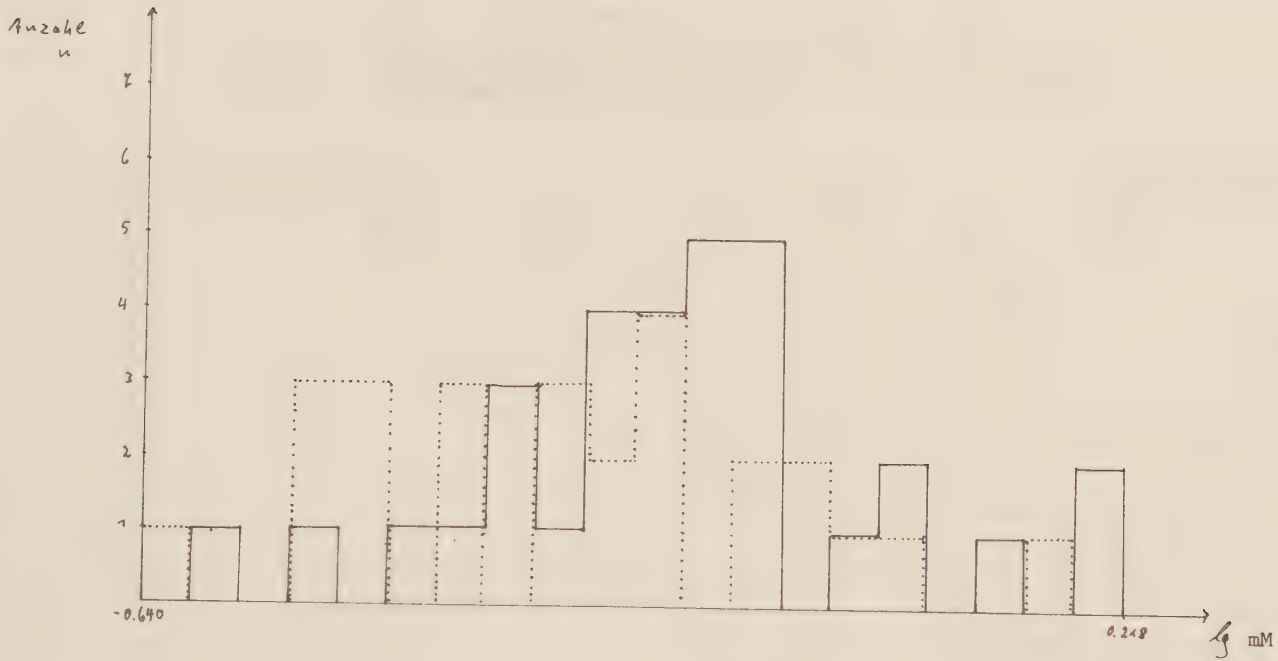


Abb. 24 Aufgetragen sind die lg Lactat-Konzentrationen in mM gegen die Anzahl der Probanden n

Gruppe II (Kinder-Normalkollektiv) n = 32 ——
" III 1a) (Kinder mit nichtzyanotischen Herzfehlern ohne Zusatzerkrankung) n = 26 .....

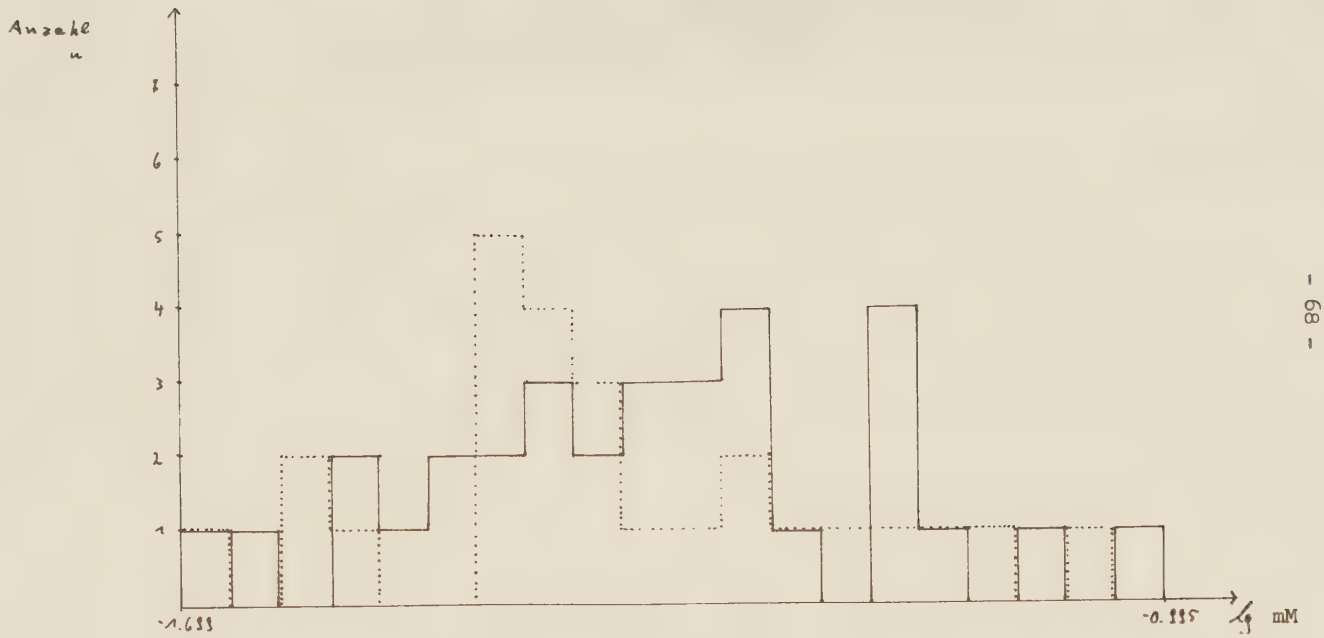


Abb. 25 Aufgetragen sind die lg Pyruvat-Konzentrationen in mM gegen die Anzahl der Probanden n

Gruppe II (Kinder-Normalkollektiv) n = 32 ——
" III 1a) (Kinder mit nichtzyanotischen Herzfehlern ohne Zusatzerkrankung) n = 26 .....

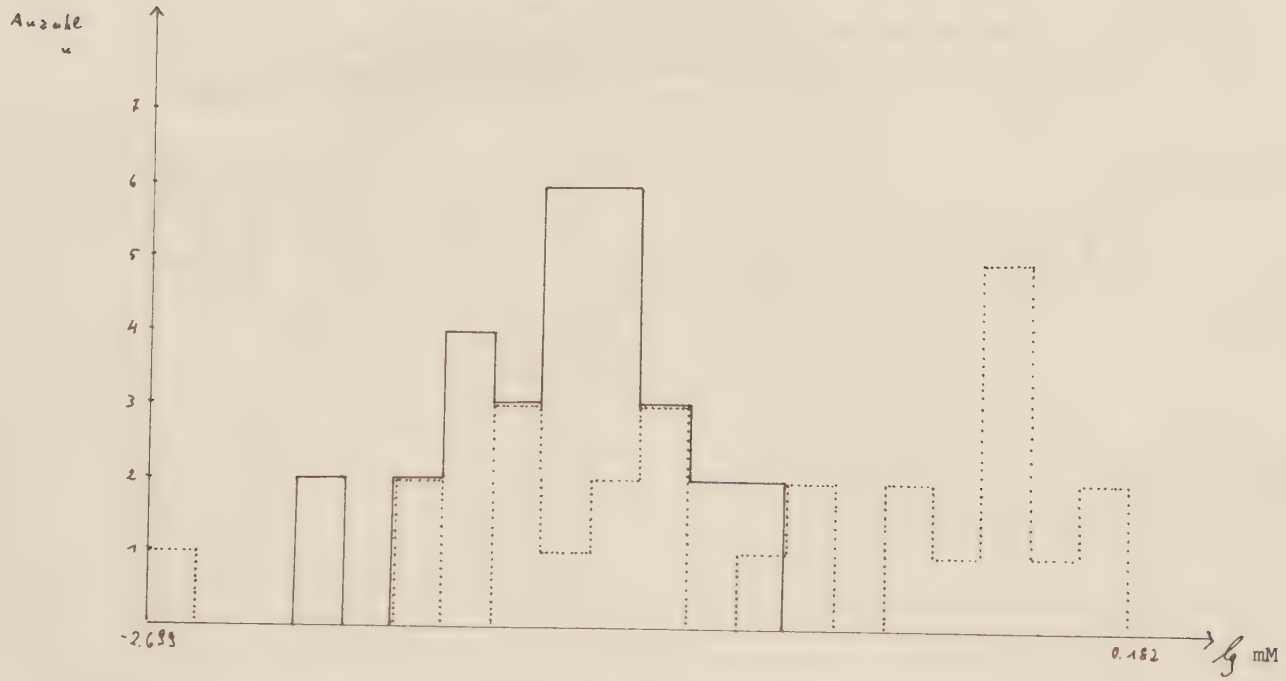


Abb. 26 Aufgetragen sind die lg 3-Hydroxybutyrat-Konzentrationen in mM gegen die Anzahl der Probanden n

Gruppe II (Kinder-Normalkollektiv) n = 32 ——
" III 1a) (Kinder mit nichtzyanotischen Herzfehlern ohne Zusatzerkrankung) n = 26 .....

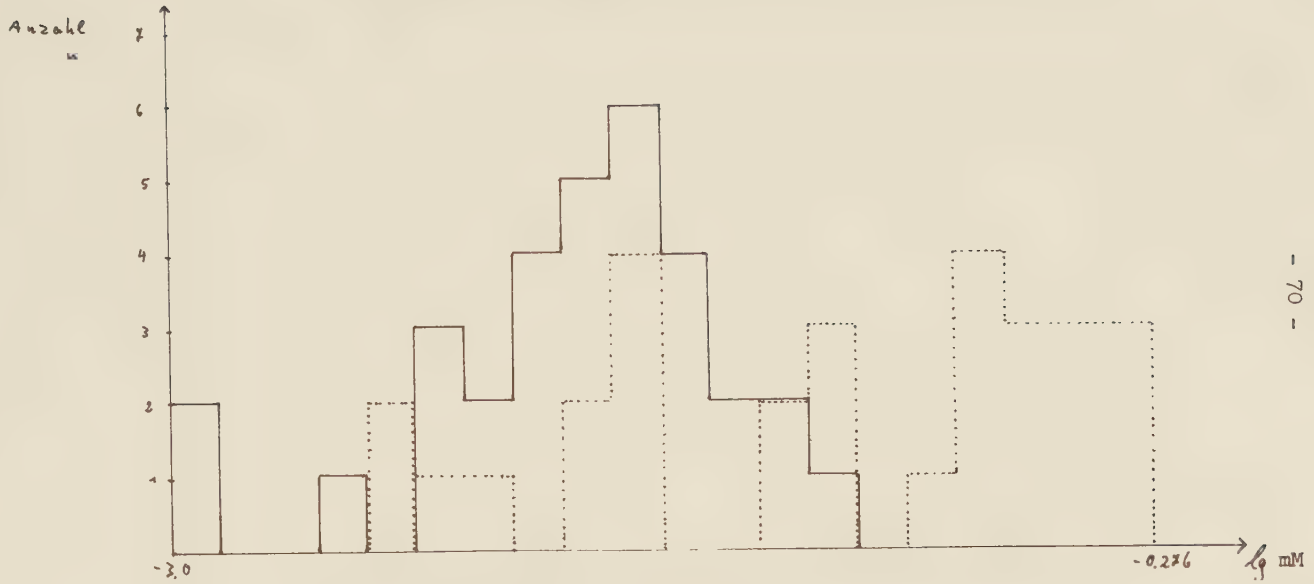


Abb. 27 Aufgetragen sind die lg Acetacetat-Konzentrationen in mM gegen die Anzahl der Probanden n

Gruppe II (Kinder-Normalkollektiv) n = 32 ——
" III 1a) (Kinder mit nichtzyanotischen Herzfehlern ohne Zusatzerkrankung) n = 26 .....

Abb. 28 Aufgetragen sind die lg Lactat-Konzentrationen in mM gegen die Anzahl der Probanden n

Gruppe III 1a) (Kinder mit Herzfehlern ohne Zusatzerkrankung) n = 26 ——
Gruppe III 1b)+2b)(Kinder mit Herzfehlern mit Zusatzerkrankung) n = 10 .....

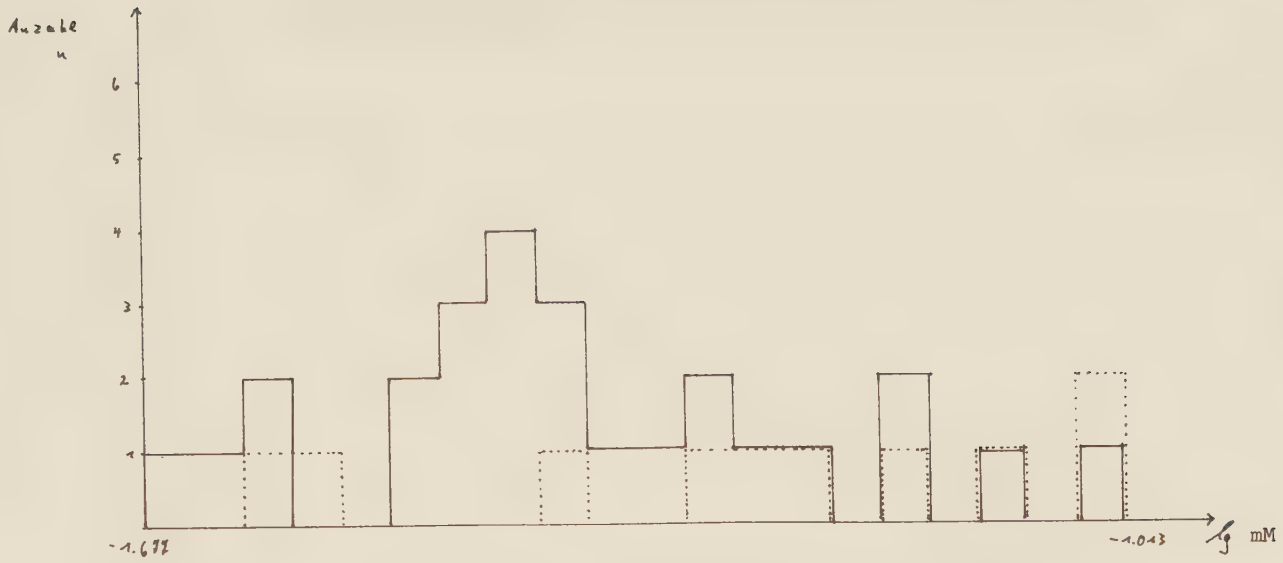


Abb. 29 Aufgetragen sind die lg Pyruvat-Konzentrationen in mM gegen die Anzahl der Probanden n

Gruppe III 1a) (Kinder mit Herzfehlern ohne Zusatzerkrankung) n = 26 ——
" III 1b)+2b) (Kinder mit Herzfehlern mit Zusatzerkrankung) n = 10 .....

Abb. 30 Aufgetragen sind die lg 3-Hydroxybutyrat-Konzentrationen in mM gegen die Anzahl der Probanden n

Gruppe III 1a) (Kinder mit Herzfehlern ohne Zusatzerkrankung) n = 26 ———
" III 1b)+2b) (Kinder mit Herzfehlern mit Zusatzerkrankung) n = 10 .....

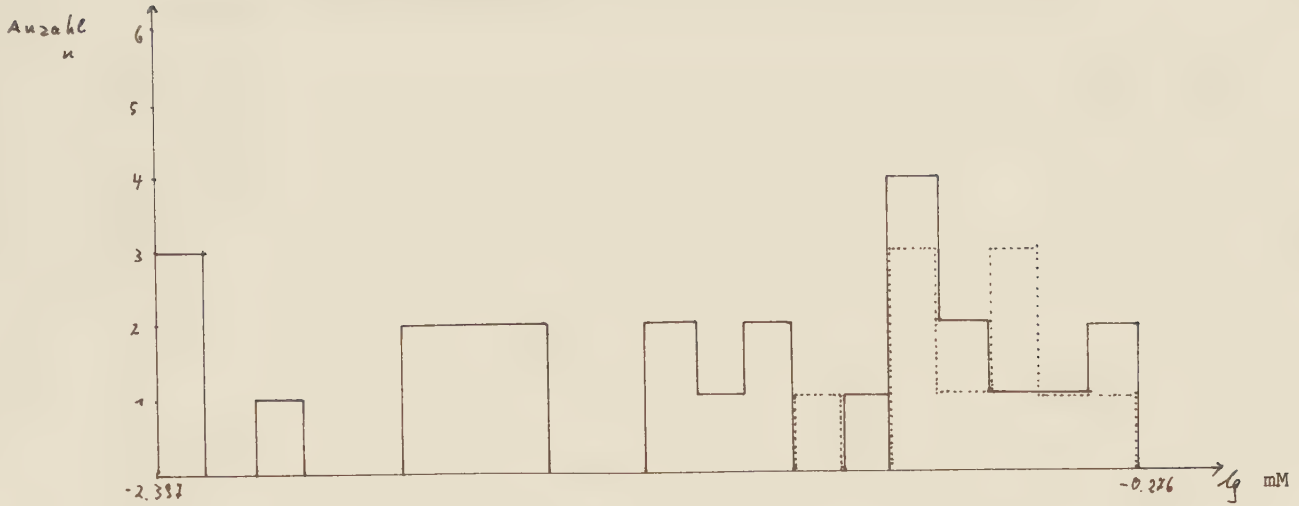


Abb. 31 Aufgetragen sind die lg Acetacetat-Konzentrationen in mM gegen die Anzahl der Probanden n

Gruppe III 1a) (Kinder mit Herzfehlern ohne Zusatzerkrankung) n = 26 ——
" III 1b)+2b) (Kinder mit Herzfehlern mit Zusatzerkrankung) n = 10 .....

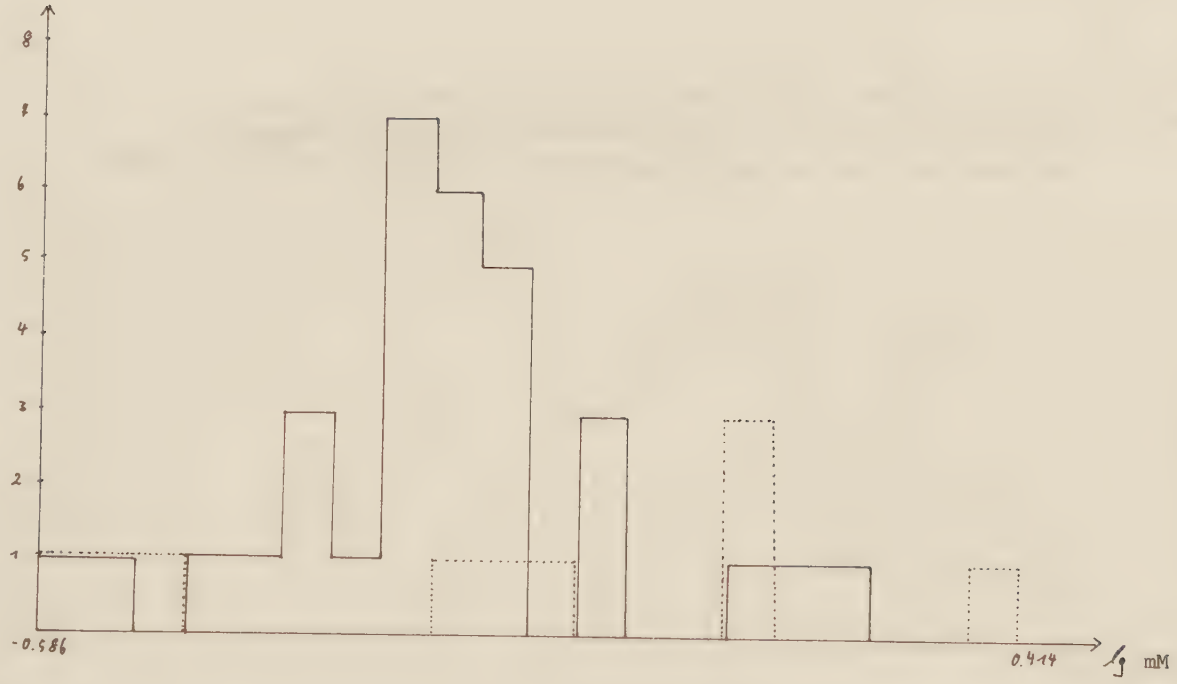


Abb. 32 Aufgetragen sind die lg Lactat-Konzentrationen in mM gegen die Anzahl der Probanden n

Gruppe II (Kinder-Normalkollektiv) n = 32 ——
" III 1b)+2b) (Kinder mit Herzfehlern mit Zusatzerkrankung) n = 10 .....

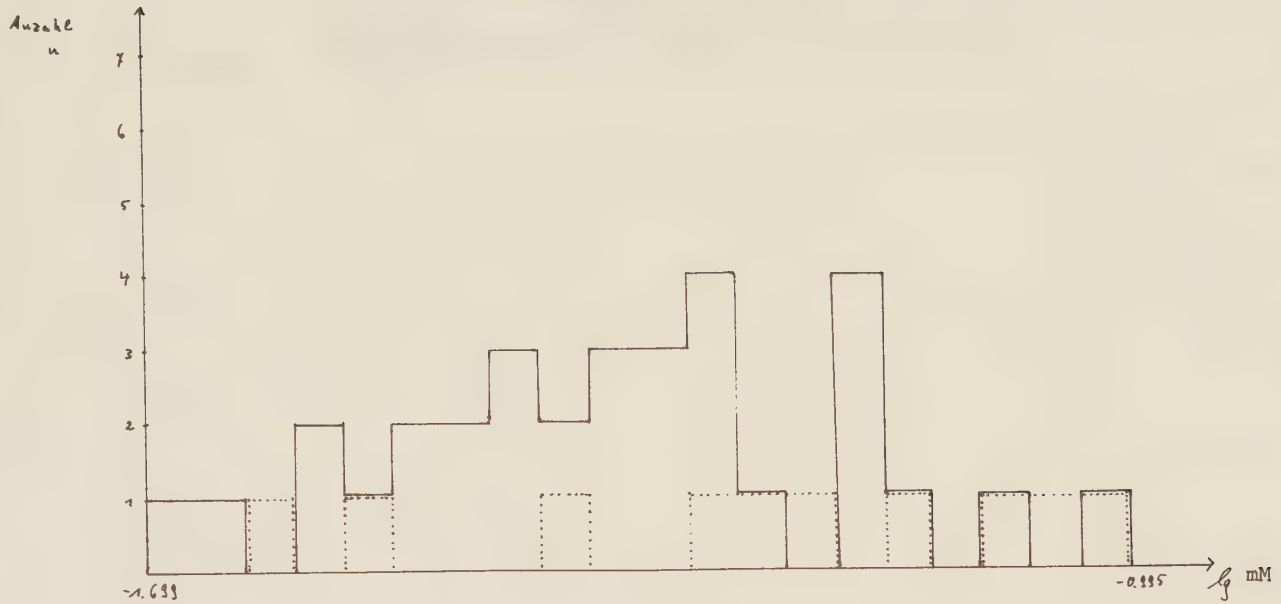


Abb. 33 Aufgetragen sind die lg Pyruvat-Konzentrationen in mM gegen die Anzahl der Probanden n

Gruppe II (Kinder-Normalkollektiv) n = 32 ———
" III 1b)+2b) (Kinder mit Herzfehlern mit Zusatzerkrankung) n = 10 .....

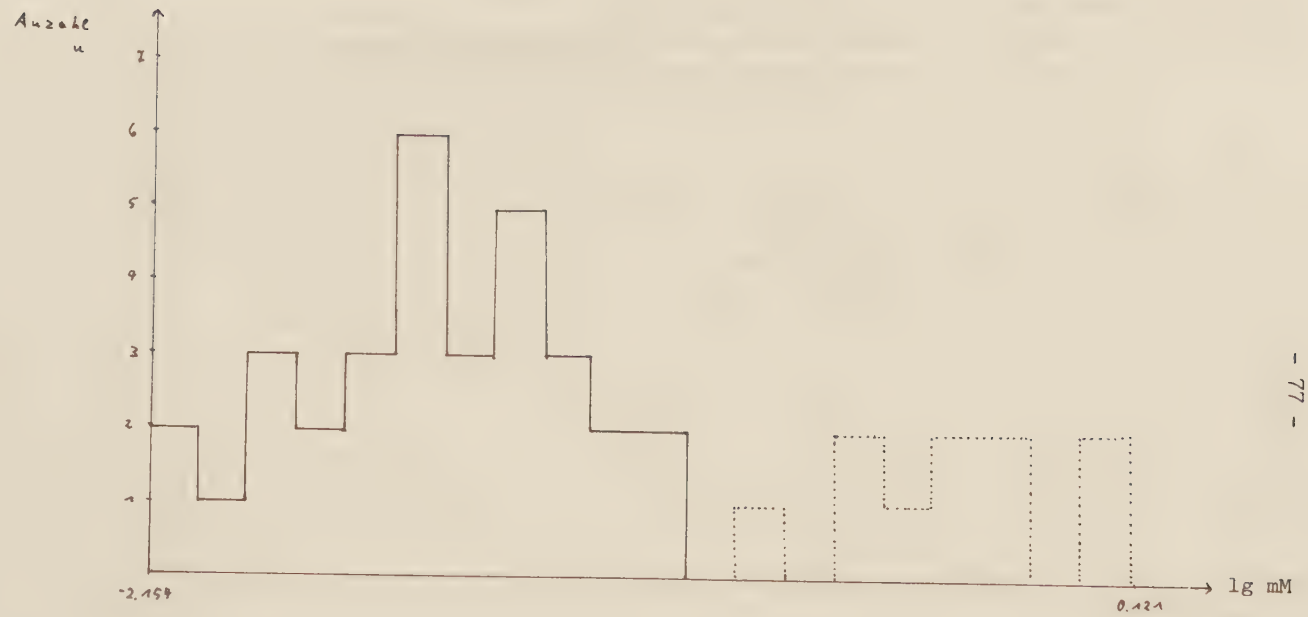


Abb. 34 Aufgetragen sind die lg 3-Hydroxybutyrat-Konzentrationen in mM gegen die Anzahl der Probanden n

Gruppe II (Kinder-Normalkollektiv) n = 32 ——
" III 1b)+2b) (Kinder mit Herzfehlern mit Zusatzerkrankung) n = 10 .....

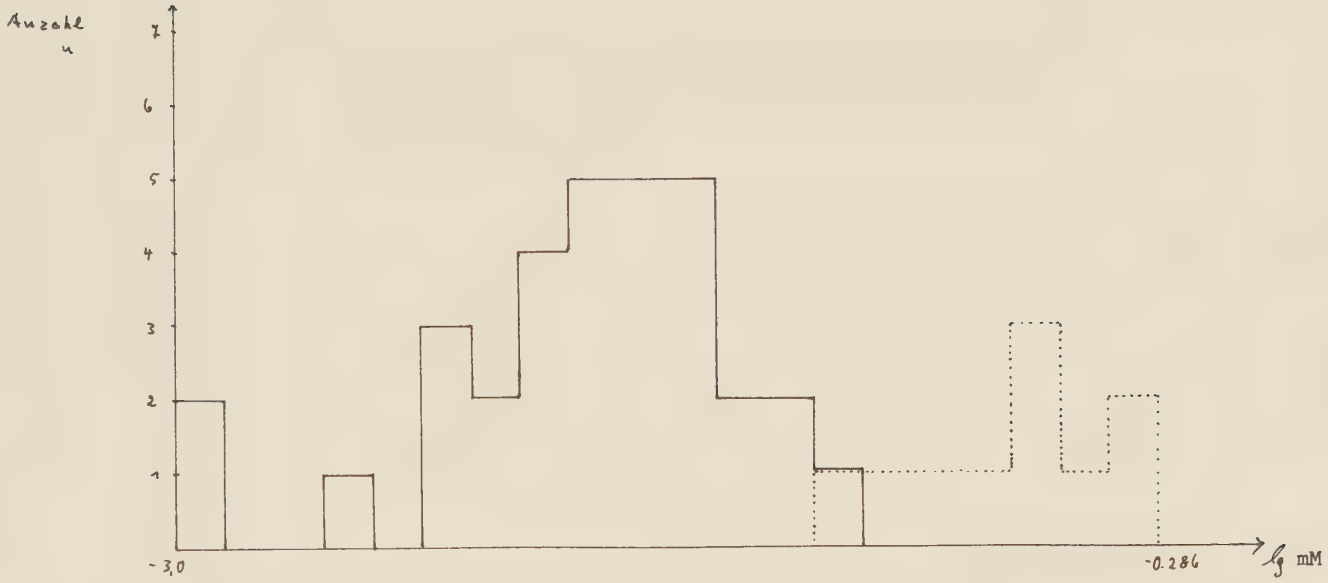


Abb. 35 Aufgetragen sind die lg Acetacetat-Konzentrationen in mM gegen die Anzahl der Probanden n

Gruppe II (Kinder-Normalkollektiv) n = 32 ——
" III 1b+2b) (Kinder mit Herzfehlern mit Zusatzerkrankung) n = 10 ·····

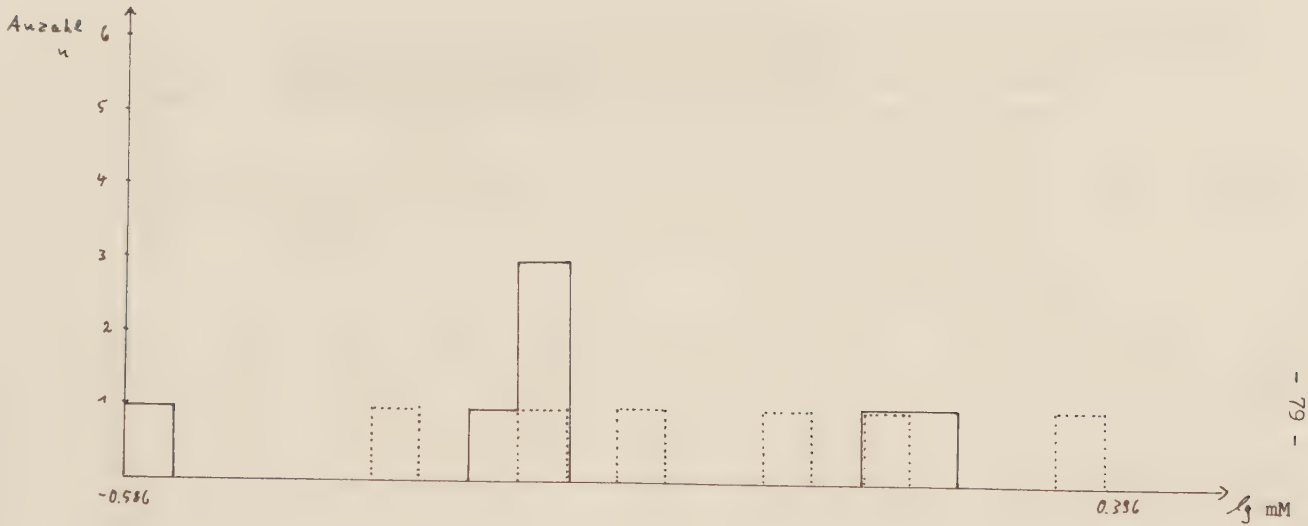


Abb. 36 Aufgetragen sind die lg Lactat-Konzentrationen in mM gegen die Anzahl der Probanden n

Gruppe II a) (gut eingestellte PKU-Kinder) n = 7 ———
" IV a) (schlecht eingestellte PKU-Kinder) n = 6 .....

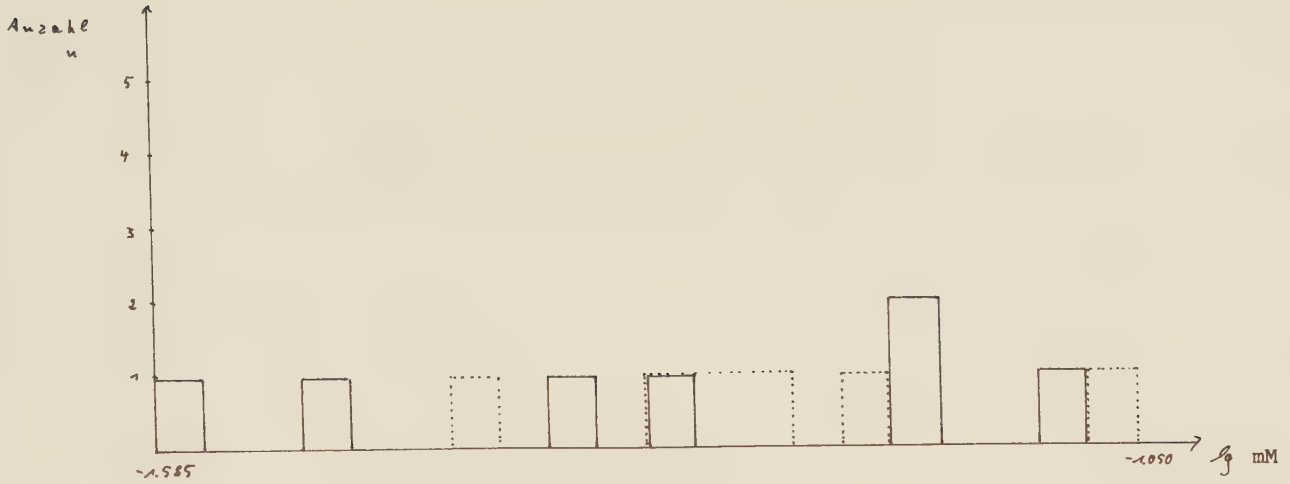


Abb. 37 Aufgetragen sind die lg Pyruvat-Konzentrationen in mM gegen die Anzahl der Probanden n

Gruppe II a) (gut eingestellte PKU-Kinder) n = 7 ———
" IV a) (schlecht eingestellte PKU-Kinder) n = 6 ·····

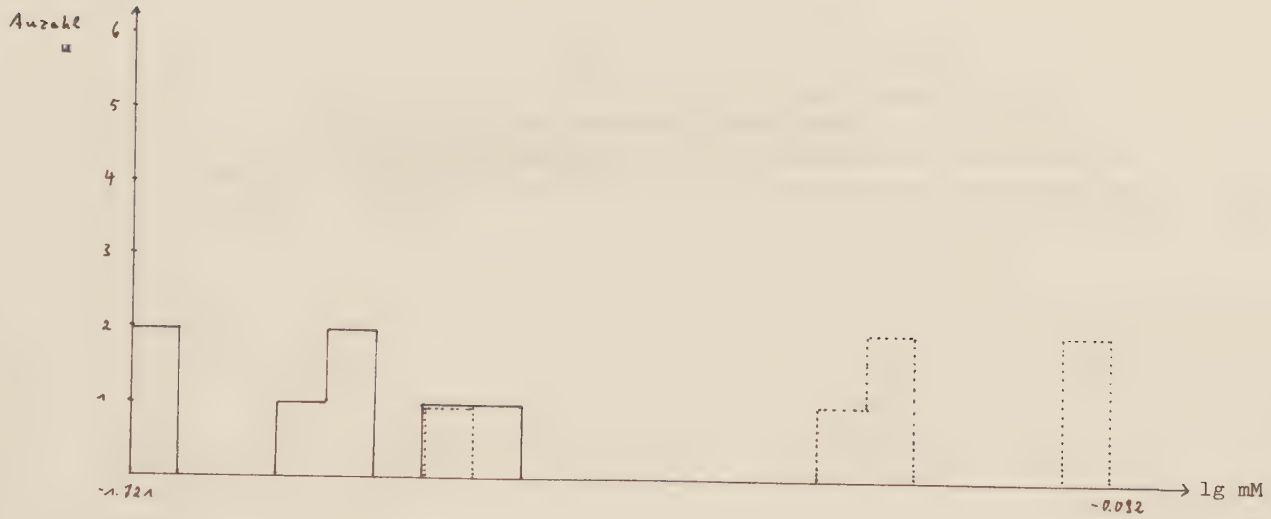


Abb. 38 Aufgetragen sind die lg 3-Hydroxybutyrat-Konzentrationen in mM gegen die Anzahl der Probanden n

Gruppe II a) (gut eingestellte PKU-Kinder) n = 7 ———
" IV a) (schlecht eingestellte PKU-Kinder) n = 6 .....

Abb. 39 Aufgetragen sind die lg Acetacetat-Konzentrationen in mM gegen die Anzahl der Probanden n

Gruppe II a) (gut eingestellte PKU-Kinder) n = 7 ———
" IV a) (schlecht eingestellte PKU-Kinder) n = 6 ·····

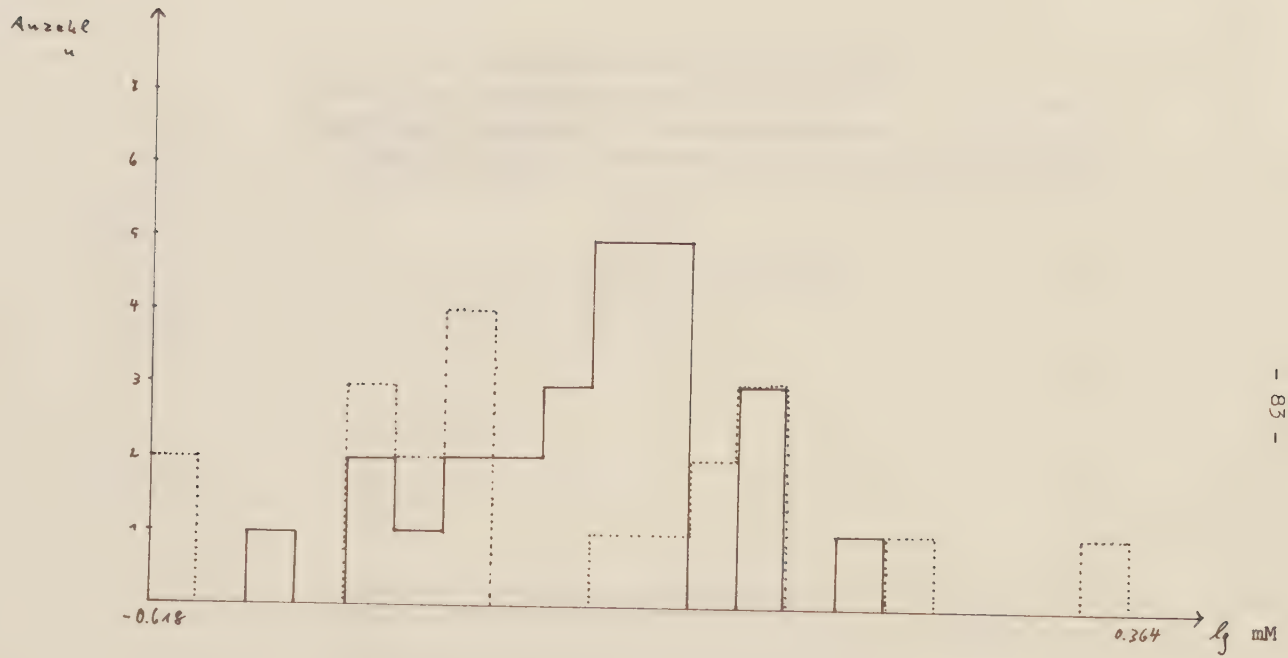


Abb. 40 Aufgetragen sind die lg Lactat-Konzentrationen in mM gegen die Anzahl der Probanden n

Gruppe II (Kinder-Normalkollektiv, ohne PKU-Kinder) n = 25 ——
" IV (Kinder mit Stoffwechselveränderungen, ohne PKU-Kinder) n = 20 .....

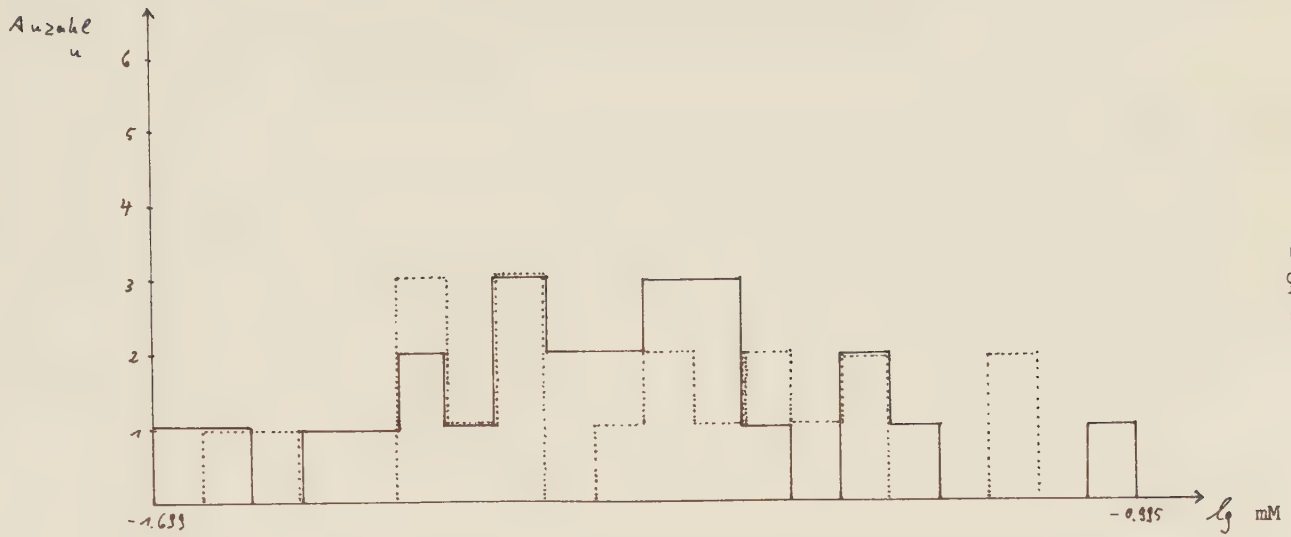


Abb. 41 Aufgetragen sind die lg Pyruvat-Konzentrationen in mM gegen die Anzahl der Probanden n

Gruppe II (Kinder-Normalkollektiv, ohne PKU-Kinder) n = 25 ———
" IV (Kinder mit Stoffwechselveränderungen, ohne PKU-Kinder) n = 20 .....

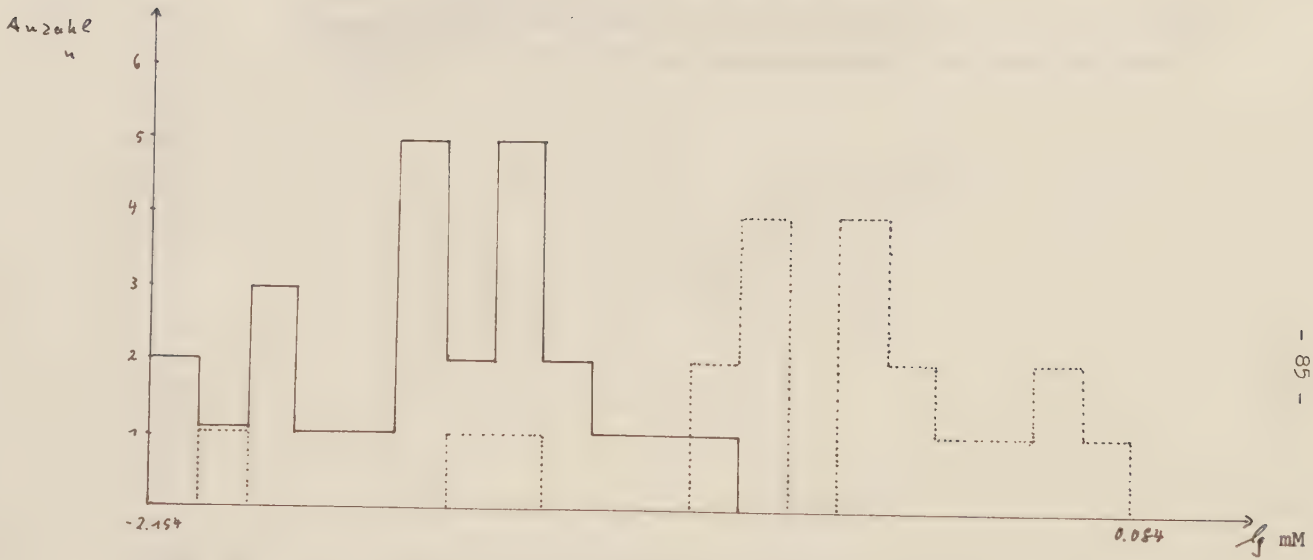


Abb. 42 Aufgetragen sind die lg 3-Hydroxybutyrat-Konzentrationen in mM gegen die Anzahl der Probanden n

Gruppe II (Kinder-Normalkollektiv, ohne PKU-Kinder) n = 25 ——
" IV (Kinder mit Stoffwechselveränderungen, ohne PKU-Kinder) n = 20 .....

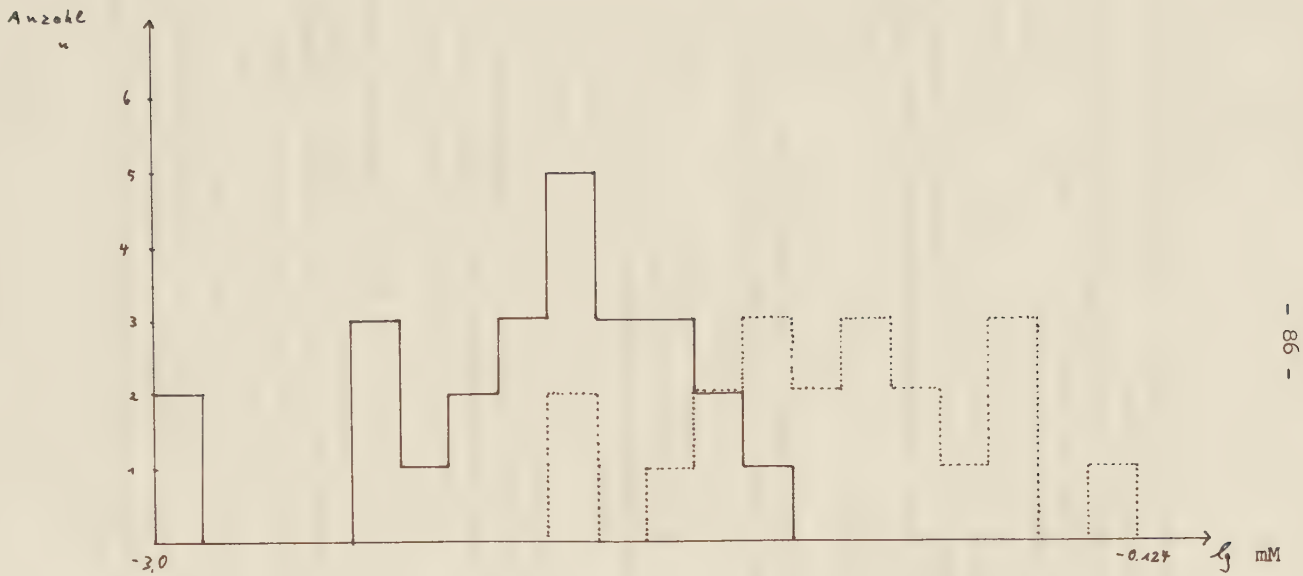


Abb. 43 Aufgetragen sind die lg Acetacetat-Konzentrationen in mM gegen die Anzahl der Probanden n

Gruppe II (Kinder-Normalkollektiv, ohne PKU-Kinder) n = 25 ———
" IV (Kinder mit Stoffwechselveränderungen, ohne PKU-Kinder) n = 20 .....

VII. Literatur

1) J. M. Saudubray, C. Marsac, C. Charpentier, L. Cathelineau, M. B. Leand, G. P. Leroux:
Neonatal congenital lactic acidosis with pyruvate carboxylase deficiency in two siblings.
Acta Paed. Scand. 65, 717, 1976

2) B. E. Clayton, R. H. Dobbs, A. D. Patrick:
Leigh's subacute necrotising encephalopathy : clinical and biochemical study, with special reference to therapy with lipoate.
Arch. Dis. Childh. 42, 467, 1967.

3) M. J. Tarlow, B. D. Lake, J. K. Lloyd:
Chronic lactic acidosis in association with myopathy.
Arch. Dis. Childh. 48, 489, 1973

4) R. E. Brown, G. E. Madge, P. Mamunes:
Chronic lactic acidosis in infancy.
Arch. Path. Lab. Med., 94, 192, 1972

5) L. Corbeel, R. Eeckels:
Recurrent attacks of ketoacidosis with hyperlactic-acidaemia, hyperpyruvicacidaemia and hyperalaninaemia.
Acta Paed. Belg., 27, 21, 1973

6) R. C. Sengers, B. G. Haar, J. M. F. Trijbels, J. L. Willems, O. Daniels, A. M. Stadhouders:
Congenital cataract and mitochondrial myopathy of skeletal and heart muscle associated with lactic acidosis after exercise.
J. Pediatr. 86, 873, 1975

7) K. Roth, R. Cohn, J. Yandrasitz, G. Preti, P. Dodd, S. Segal:
Beta-methylcrotonic aciduria associated with lactic acidosis
J. Pediatr. 88, 229, 1976

8) R. D. Cohen:
Disorders of lactic acid metabolism.
Clin. Endocrinol. Metab. 5, 613, 1976

9) E. B. Marliss, T. T. Aoki, C. J. Toews, P. Felig, J. J. Connon, J. Kyner, W. E. Huckabee, G. F. Cahill:
Amino acid metabolism in lactic acidosis.
Amer. J. Med. 52, 474, 1972

10) E. Rossi, E. Gautier:
Kohlenhydratstörungen im Kindesalter.
Basel, Karger, 1959, XII

11) Robert L. Jungas:
Hormonal regulation of pyruvate dehydrogenase.
Metabolism 20, 43, 1971

12) G. Huebner, E. Schwinger, W. Meng:
Zum Verhalten von Lactat und Pyruvat sowie des L/P-Quotienten im Blut bei Schilddrüsenfunktionsstörungen des Menschen.
Z. gesamte inn. Med., 30, 786, 1975

13) W. E. Huckabee:
Lactic acidosis.
Amer. J. Cardiol. 12, 663, 1963

14) P. B. Oliva:
Lactic acidosis.
Amer. J. Med. 48, 209, 1970

15) E. Gautier:
Lactic acidosis in infancy.
Helv. Med. Acta 35, 423, 1969/1970

16) T. L. Munsat:
A standardized forearm ischemic exercise test.
Neurology 20, 1171, 1970

17) L. Monnens, J. Willems, L. Kollee, J. Veerkamp:
Lactic acidaemia due to hyperventilation in a child with severe mental retardation.
Dev. Med. Child Neurol. 18, 232, 1976

18) W. E. Huckabee:
Abnormal resting blood lactate.
Amer. J. Med. 30, 840, 1961

19) W. E. Huckabee:
Relationships of pyruvate and lactate in hypoxia.
J. Clin. Invest. 37, 244, 1958

20) K. Zuppinger, E. Rossi:
Metabolic studies in liver glycogen disease with special reference to lactate metabolism.
Helv. Med. Acta 35, 406, 1969/1970

21) F. A. Hommes, H. A. Polman, J. D. Reerink:
Leigh's encephalomyelopathy an inborn error of gluconeogenesis.
Arch. Dis. Childh. 43, 423, 1968

22) J. M. Rawles, R. O. Weller:
Familial association of metabolic myopathy, lactic acidosis and sideroblastic anemia.
Amer. J. Med. 56, 891, 1974

23) L. Stimmler, N. Jensen, P. Toseland:
Alaninuria, associated with microcephaly, dwarfism, enamel hypoplasia and diabetes mellitus in two sisters.
Arch. Dis. Childh. 45, 682, 1970

24) Y. Oka, I. Matsuda, S. Arashima, M. Ankura, T. Mitsuyama, H. Nambu:
Transient hyperalaninemia and hyperpyruvic acidemia.
Neuropaediatrie 6, 202, 1975

25) J. P. Blass, J. D. Schulmann, D. S. Young, E. Hom:
An inherited defekt affecting the tricarboxylic acid cycle in a patient with congenital lactic acidosis.
J. Clin. Invest. 51, 1845, 1972

26) D. F. Farrell, A. F. Clark, C. R. Scott, R. P. Wennberg:
Absence of pyruvate decarboxylase activity in man: a cause of congenital lactic acidosis.
Science 187 (4181), 1082, 1975

27) U. Wendel, H. Przyrembel, K. Becker, B. Walther, R. Berger, H. J. Bremer:
Pyruvatdehydrogenase-Mangel, letaler Verlauf im Säuglingsalter.
Mschr. Kinderhk. 126, 140, 1978

28) T. N. Hackett, P. F. Bray, F. A. Ziter, W. L. Nyhan, K. M. Creer:
A metabolic myopathy associated with chronic lactic acidemia, growth failure and nerve deafness.
J. Pediatr. 83, 426, 1973

29) S. Skrede, J. H. Strömme, O. Stokke, S. O. Lie, L. Eldjarn:
Fatal congenital lactic acidosis in two siblings.
Acta Paed. Scand. 60, 138, 1971

30) W. Huth, C. Dierich, V. v. Oeynhausen, W. Seubert:
On a possible role of acetoacetyl-CoA thiolase in the control of ketone body production.
Hoppe Seylerrs Z. Physiol. Chem. 354, 635, 1973

31) S. M. Genuth, J. Castro:
Effect of oral alanin on blood beta-hydroxybutyrate and plasma glucose, insulin, free fatty acids and growth hormone in normal and diabetic subjects.
Metabolism 23, 375, 1974

32) J. Mc Garry, P. H. Wright, D. W. Forster:
Hormonal control of ketogenesis.
J. Clin. Invest. 55, 1202, 1975

33) K. H. Bässler, H. Brinkrolf:
Die Rolle von Oxalacetat bei der gesteigerten Ketogenese und beim antiketogenen Effekt.
Res. exper. Med. 156, 52, 1971

34) O. Wieland, G. Löffler:
Über den Mechanismus der gesteigerten Ketonkörperbildung.
Biochem. Z. 339, 204, 1963

35) S. Landaas:
The formation of 2-hydroxybutyric-acid in experimental animals.
Clin. Chim. Acta 58, 23, 1975

36) J. E. Pettersen, S. Landaas, L. Eldjarn:
The occurence of 2-hydroxybutyric-acid in urine from patients with lactic acidosis.
Clin. Chim. Acta 48, 213, 1973

37) J. D. Mc Garry, C. Robles-Valdes, D. W. Forster:
Role of carnitine in hepatic ketogenesis.
Proc. Natl. Acad. Sci. 72, 4385, 1975

38) A. Boninsegna, G. Federspil, C. De Palo:
The effect of muscular exercise on free fatty acids, acetoacetate and 3-hydroxybutyrate blood levels.
Horm. Metab. Res. 6, 488, 1974

39) J. Bremer:
Pathogenesis of ketonemia.
Scand. J. Clin. Lab. Invest.23, 105, 1969

40) R. Smith, D. J. Fuller, J. H. Wedge, D. H. Williamson, K. G. G. Alberti:
Initial effect of injury on ketone bodies and other blood metabolites.
Lancet 1, 1, 1975

41) H. U. Bergmeyer:
Methoden der enzymatischen Analyse.
Band I und II
Weinheim/Bergstr., Verl. Chemie, 1974

42) Spezielle Untersuchungsmethoden für das klinisch-chemische Labor.
Böhringer, Mannheim, 1977

43) B. Persson:
Determination of plasma acetoacetate and d-β-hydroxy-butyrate in new-born infants by an enzymatic fluorometric micro-method.
Scand. J. Clin. Lab. Invest. 25, 9, 1969

44) M. H. Weil, A. A. Afifi:
Experimental and clinical studies on lactate and pyruvate as indicators of the severity of acute circulatory failure.
Circulation 41, 989, 1970

45) H. Akerblom, T. Ahola, O. Somersalo:
Acetone bodies in blood of infants and children of various ages.
Ann. Paed. Fenn 11, 108, 1965

46) F. Klimt, R. Noack, R. Pannier, D. Paufler:
Blutlactat-Werte im Kindesalter.
Deutsches Gesundheitswesen 27, 1483, 1972

47) G. Stein, K. H. Bässler:
Mikromethode zur enzymatischen Bestimmung von Acetessigsäure und D-β-Hydroxybuttersäure in Blut und Geweben.
J. Clin. Chem. Clin. Biochem. 6, 27, 1968

48) M. Cornblath, R. Schwartz:
Disorders of carbohydrate metabolism in infancy.
W. B. Saunders, Philadelphia/London, 1966

49) J. Scheuer:
Myocardial metabolism in cardiac hypoxia.
Amer. J. Cardiol. 19, 385, 1967

50) E. A. Moffit, J. W. Rosevear, C. H. Townsend, D. C. Mc Goon:
Myocardial metabolism in patients having aortic-valve replacement.
Anesthesiology 31, 310, 1969

51) E. A. Moffit, J. W. Rosevear, D. C. Mc Goon:
Myocardial metabolism in open-heart surgery, arterial levels of metabolites, electrolytes, oxygenation and acid-base balance.
Anesth. Analg. 48, 633, 1969

52) E. A. Moffit, J. W. Rosevear, D. C. Mc Goon:
Myocardial metabolism in children having open-heart surgery.
JAMA 211, 1518, 1970

53) R. J. Shepard:
The resting hyperventilation of congenital heart disease.
Br. Heart J. 17, 153, 1955

54) W. Thimme, W. Dissmann, H. J. Buschmann, J. Dangs, R. Eisele, B. Ramdohr:
Pathophysiologie des Kreislaufs und der Atmung bei bedrohlichen Infektionen (septischer Schock).
Klin. Wochenschr. 50, 674, 1972

55) D. J. Strieder, Z. G. Mesko, A. G. Zaver, W. M. Gold:
Exercise tolerance in chronic hypoxemia due to right-to left shunt.
J. Appl. Physiol. 34, 853, 1973

56) H. Davies, N. Gazetopoulos:
Dyspnea in cyanotic congenital heart disease.
Br. Heart J. 27, 28, 1965

57) K. Wassermann:
Lactate and related acid base and blood gase changes during constant load and graded exercise.
Can. Med. Assoc. J. 96, 775, 1967

58) J. M. Khanna, H. Kalant, J. Loth:
Effect of chronic intake of ethanol on L/P and OH-butyrate/ acetacetate ratios in rat liver.
Can. J. Physiol. Pharmacol. 53, 299, 1975

59) J. C. Haworth, J. D. Ford, M. K. Yaunozai:
Familial chronic acidosis due to an error in lactate and pyruvate metabolism.
Can. Med. Assoc. J. 97, 773, 1967

60) L. Leighton Hill, C. R. Morris, R. L. Williams:
Role of tissue hypoxia and deffective renal acid excretion in the development of acidosis in infantile diarrhea.
Pediatrics 47, 246, 1971

61) A. Ghazal, M. M. Zeitoun, E. A. Hassanein, M. M. Selim:

Serum electrolytes, ketone bodies, pyruvic and lactic acid in infants with moderate and severe diarrhoeal dehydration.
Trop. Geogr. Med. 22, 149, 1970

62) L. Monnens, F. Gabreels, J. Willems:
A metabolic myopathy associated with chronic lactic acidemia, growth failure and nerve deafness.
J. Pediatr. 86, 983, 1975

63) M. Sutnick, W. Grover, M. Patel:
Impairment of hepatic pyruvate metabolism in phenylketonuria.
Life Sci. 15, 1945, 1974

64) B. H. Robinson, W. G. Sherwood:
Pyruvate dehydrogenase phosphatase deficiency:
a cause of congenital chronic lactic acidosis in infancy.
Pediatr. Res. 9, 935, 1975

65) H. L. Greene, W. K. Sehnbert, G. Hug:
Chronic lactic acidosis of infancy.
J. Pediatr. 76, 853, 1970

66) E. W. Keck:
Pädiatrische Cardiologie.
München, Urban u. Schwarzenberg, 1972

67) R. Richterich:
Klinische Chemie.
Basel, Karger, 1971

68) Harper, Löffler, Petrides, Weiss:
Physiologische Chemie.
Berlin, Springer, 1975

69) E. Buddecke:
Grundriß der Biochemie.
Berlin/New York, W. De Gruyter, 1974

70) P. Karlson:
Lehrbuch der Biochemie.
Stuttgart, G. Thieme, 1972

71) W. Siegenthaler:
Klinische Pathophysiologie.
Stuttgart, G. Thieme, 1976

72) T. Tang, T. Good, P. Dyken, S. Johnson:
Pathogenesis of leigh's encephalomyelopathy.
J. Pediatr. 81, 189, 1972

73) Jonathan H. Pincus:
Subacute necrotising encephalomyelopathy (leigh's disease):
a consideration of clinical features and etiology.
Dev. Med. Child Neurol. 14, 87, 1972

74) Douglas S. Kerr, Michael C. G. Stevens, Hazel M. Robinson:
Fasting metabolism in infants:
I. effect of severe undernutrition on energy and protein utilization.
Metabolism 27, 411, 1978

75) Douglas S. Kerr, Michael C. G. Stevens, David I. M. Picon:
Fasting metabolism in infants:
II. the effect of severe unternutrition and infusion of alanine on glucose production estimated with U-^{13}C-glucose.
Metabolism 27, 831, 1978

76) S. van Crefeld, F. Huijing:
Glycogen storage disease.
Am. J. Med. 38, 554, 1965

77) K. Baerlocher, R. Gitzelmann, R. Nüssli, G. Dumermuth: Infantile lactic acidosis due to hereditary fructose-1,6-diphosphatase deficiency.
Helv. Paediatr. Acta 26, 489, 1971

Für die freundliche Überlassung des Themas und die hilfreiche Unterstützung bei der Ausführung der Arbeit danke ich Herrn Prof. Dr. H.-J. Bremer ganz herzlich.

Ulrich Böckmann

L E B E N S L A U F

Am 29. 1. 1955 wurde ich als 2. Sohn des Dr. rer. nat. Walter Böckmann und seiner Ehefrau Maria geb. Backhaus in Gevelsberg geboren. Kurz danach zogen wir nach Krefeld-Uerdingen um, wo ich von 1961 bis 1965 die Grundschule besuchte. Von 1965 an besuchte ich das Gymnasium Fabritianum in Uerdingen und bestand hier 1973 die Reifeprüfung.
Im WS 73/74 studierte ich an der Universität Bonn im Fachbereich Landwirtschaft; zum SS 74 begann ich an der Universität Düsseldorf mit dem Medizinstudium. Hier bestand ich 1976 das Physikum und 1979 den 2. Teil der Ärztlichen Prüfung. Mein Praktisches Jahr absolvierte ich am Evangelischen Krankenhaus Duisburg-Nord und legte im Frühjahr 1980 den 3. Teil der Ärztlichen Prüfung ab. Seit Juli 1980 war ich an der Chirurgischen Universitätsklinik Düsseldorf als wissenschaftlicher Mitarbeiter tätig und wurde zum 6.1.81 zum Grundwehrdienst bei der Bundeswehr eingezogen.